



Option Bio

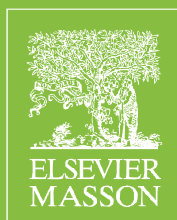


**Volume 27, Issues 543–544,
Pages 1-31
(Mai 2016)**

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)



OptionBio

L'actualité du praticien biologiste

n° 543-544 | mai 2016 | 11 €

à la une

L'accord sur la maîtrise des dépenses de biologie médicale est entré dans sa dernière année

Tournant la page de l'épisode de la baisse tarifaire qui vient de se produire, le protocole de régulation trisannuel des dépenses de biologie médicale, qui arrive à échéance le 31 décembre, pourrait être reconduit avant l'été dans son principe selon Nicolas Revel (UNCAM). Les biologistes y aspirent mais en corrigeant ses défauts par une méthodologie clarifiée et simplifiée.

Trente-deux examens inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) supportent, depuis le 20 avril, une baisse de tarifs globale de 44 millions d'euros en année pleine (du 20 avril 2016 au 20 avril 2017) soit 33 millions d'euros jusqu'à l'échéance du 31 décembre 2016.

Cette mesure vise, *a priori*, à tenir les engagements de dépenses définies par le fameux protocole d'accord contractuel triennal de régulation prix/volume des actes remboursés par l'assurance maladie (2014, 2015, 2016). La baisse tarifaire concertée paritairement en commission de hiérarchisation des actes de biologie (CHAB), qu'a retenue Nicolas Revel, directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM),

renoue avec les coupes tarifaires annuelles. Un rituel interrompu en 2015, après huit années de rabotage autoritaire, à chaque PLFSS, de plus de 110 millions d'euros par an de dépenses remboursées de biologie. Cette pause avait été, l'an passé, avalisée par la ministre de la santé, qui vient aujourd'hui, d'agréer la réduction de cotation des 32 actes, en publiant leur liste au journal officiel (JO) du 30 mars 2016, avec effet au 20 avril. Ainsi, est-ce sur cette note que le protocole

trisannuel arrive dans sa dernière année de mise en œuvre, qui s'achève le 31 décembre. Obtenu il y a trois ans de haute lutte, le cadre contractuel de régulation tarifaire entre la profession et la caisse sera-t-il prolongé en 2017 ? Prorogé ? Renégocié ?

En bons élèves de la Maîtrise médicalisée des dépenses, les biologistes ont fourni, sous l'empire du protocole actuel, de gros efforts. Ils ont concouru à une inflexion

... suite page 3



Nicolas Revel (UNCAM), sur tous les dossiers, ouvre les négociations sur le protocole biologique. Le 25 mars il était audité sur le tiers payant par les députés de la commission des affaires sociales.

focus

Numérisation des résultats d'examen : seuls 5 % des LBM sont prêts

À partir du 1^{er} novembre 2016 tous les laboratoires de biologie médicale (LBM) seront-ils en mesure de communiquer par voie électronique, selon le standard CDA-R2, leurs résultats d'examens structurés aux médecins prescripteurs, ainsi qu'entre LBM, via une messagerie sécurisée de santé (MSS) ? À l'évidence non, en dépit de l'injonction de dématérialisation des échanges qui leur est faite avec le décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale. Une telle obligation de mise aux normes numériques n'a guère de chance de l'être, à cette date, par plus de 5 % des LBM en capacité d'y répondre. C'est ce que vient de révéler l'enquête menée auprès des éditeurs de logiciels par le cabinet SIL-Lab, à la demande du syndicat des biologistes (SDB). De surcroît étant donné le système d'information dont ils disposent aujourd'hui, 50 % des LBM devront en changer pour être en mesure d'intégrer les exigences du décret et répondre à ses conditions. Une telle mise aux normes, qui devrait engendrer un surcoût d'environ 500 000 euros à un LBM de taille moyenne, ne saurait être effective dans les deux ans. La SFIL qui regroupe des biologistes et

des industriels et la FEIMA rassemblant les principaux éditeurs de logiciels, préviennent que leurs adhérents « ne seront pas en mesure de répondre à l'ensemble des obligations inscrites dans le décret aux dates prévues ». Et les médecins destinataires sont-ils en capacité de recevoir les résultats selon la norme d'interopérabilité ? « Comment alors mettre en application un décret si nous n'avons pas les outils pour le faire » a demandé au représentant du ministère, le Dr Jean-Claude Azoulay, vice président du syndicat national de médecins biologistes (SNMB) lors de la journée, organisée le 5 avril, à Paris par le fournisseur d'automates Abbott sur le thème « penser la biologie de demain ». Philippe Cirre, de la délégation à la stratégie des systèmes d'information de santé, n'a pas disconvu de la difficulté. S'il admet que l'échéance posée par le décret « n'est pas réaliste » il fait toutefois valoir que des éléments constitutifs tels que le cadre d'interopérabilité validé des comptes rendus, la nomenclature Loinc peuvent commencer à être mise en œuvre. Certes, mais en fonction d'un planning réaliste rétorquent les éditeurs. |

SERGE BENADERETTE

actualités

Professionnelles, IDIV, Santé publique, biomed... 4

formation

mise au point

Modifications physiologiques pendant la grossesse...	15
Quel dépistage de la trisomie 21 fœtale en France ?	17
Infections maternelles : interprétation des sérologies	20
Thyroïde et grossesse	22
Suivi immunohématologique de la femme enceinte	24

pratique

Actualités sur le traitement de la maladie thromboembolique veineuse	28
Infections néonatales à <i>Staphylococcus capitis</i> : endémie mondiale du clone NRCS-A	30

gestion

Droit	31
-------	----

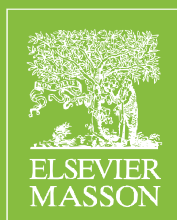
partenaires

Produits	32
----------	----

guide

Petites annonces	34
------------------	----

www.em-consulte.com/revue/optbio



OptionBio

L'actualité du praticien biologiste

n° 543-544 | mai 2016 | 11 €

à la une

L'accord sur la maîtrise des dépenses de biologie médicale est entré dans sa dernière année

Tournant la page de l'épisode de la baisse tarifaire qui vient de se produire, le protocole de régulation trisannuel des dépenses de biologie médicale, qui arrive à échéance le 31 décembre, pourrait être reconduit avant l'été dans son principe selon Nicolas Revel (UNCAM). Les biologistes y aspirent mais en corrigeant ses défauts par une méthodologie clarifiée et simplifiée.

Trente-deux examens inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) supportent, depuis le 20 avril, une baisse de tarifs globale de 44 millions d'euros en année pleine (du 20 avril 2016 au 20 avril 2017) soit 33 millions d'euros jusqu'à l'échéance du 31 décembre 2016.

Cette mesure vise, *a priori*, à tenir les engagements de dépenses définies par le fameux protocole d'accord contractuel triennal de régulation prix/volume des actes remboursés par l'assurance maladie (2014, 2015, 2016). La baisse tarifaire concertée paritairement en commission de hiérarchisation des actes de biologie (CHAB), qu'a retenue Nicolas Revel, directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM),

renoue avec les coupes tarifaires annuelles. Un rituel interrompu en 2015, après huit années de rabotage autoritaire, à chaque PLFSS, de plus de 110 millions d'euros par an de dépenses remboursées de biologie. Cette pause avait été, l'an passé, avalisée par la ministre de la santé, qui vient aujourd'hui, d'agréer la réduction de cotation des 32 actes, en publiant leur liste au journal officiel (JO) du 30 mars 2016, avec effet au 20 avril. Ainsi, est-ce sur cette note que le protocole

trisannuel arrive dans sa dernière année de mise en œuvre, qui s'achève le 31 décembre. Obtenu il y a trois ans de haute lutte, le cadre contractuel de régulation tarifaire entre la profession et la caisse sera-t-il prolongé en 2017 ? Prorogé ? Renégocié ?

En bons élèves de la Maîtrise médicalisée des dépenses, les biologistes ont fourni, sous l'empire du protocole actuel, de gros efforts. Ils ont concouru à une inflexion

... suite page 3



Nicolas Revel (UNCAM), sur tous les dossiers, ouvre les négociations sur le protocole biologique. Le 25 mars il était audité sur le tiers payant par les députés de la commission des affaires sociales.

focus

Numérisation des résultats d'examen : seuls 5 % des LBM sont prêts

À partir du 1^{er} novembre 2016 tous les laboratoires de biologie médicale (LBM) seront-ils en mesure de communiquer par voie électronique, selon le standard CDA-R2, leurs résultats d'examens structurés aux médecins prescripteurs, ainsi qu'entre LBM, via une messagerie sécurisée de santé (MSS) ? À l'évidence non, en dépit de l'injonction de dématérialisation des échanges qui leur est faite avec le décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016 relatif à la biologie médicale. Une telle obligation de mise aux normes numériques n'a guère de chance de l'être, à cette date, par plus de 5 % des LBM en capacité d'y répondre. C'est ce que vient de révéler l'enquête menée auprès des éditeurs de logiciels par le cabinet SIL-Lab, à la demande du syndicat des biologistes (SDB). De surcroît étant donné le système d'information dont ils disposent aujourd'hui, 50 % des LBM devront en changer pour être en mesure d'intégrer les exigences du décret et répondre à ses conditions. Une telle mise aux normes, qui devrait engendrer un surcoût d'environ 500 000 euros à un LBM de taille moyenne, ne saurait être effective dans les deux ans. La SFIL qui regroupe des biologistes et

des industriels et la FEIMA rassemblant les principaux éditeurs de logiciels, préviennent que leurs adhérents « ne seront pas en mesure de répondre à l'ensemble des obligations inscrites dans le décret aux dates prévues ». Et les médecins destinataires sont-ils en capacité de recevoir les résultats selon la norme d'interopérabilité ? « Comment alors mettre en application un décret si nous n'avons pas les outils pour le faire » a demandé au représentant du ministère, le Dr Jean-Claude Azoulay, vice président du syndicat national de médecins biologistes (SNMB) lors de la journée, organisée le 5 avril, à Paris par le fournisseur d'automates Abbott sur le thème « penser la biologie de demain ». Philippe Cirre, de la délégation à la stratégie des systèmes d'information de santé, n'a pas disconvu de la difficulté. S'il admet que l'échéance posée par le décret « n'est pas réaliste » il fait toutefois valoir que des éléments constitutifs tels que le cadre d'interopérabilité validé des comptes rendus, la nomenclature Loinc peuvent commencer à être mise en œuvre. Certes, mais en fonction d'un planning réaliste rétorquent les éditeurs. |

SERGE BENADERETTE

actualités

Professionnelles, IDIV, Santé publique, biomed... 4

formation

mise au point

Modifications physiologiques pendant la grossesse...	15
Quel dépistage de la trisomie 21 fœtale en France ?	17
Infections maternelles : interprétation des sérologies	20
Thyroïde et grossesse	22
Suivi immunohématologique de la femme enceinte	24

pratique

Actualités sur le traitement de la maladie thromboembolique veineuse	28
Infections néonatales à <i>Staphylococcus capitis</i> : endémie mondiale du clone NRCS-A	30

gestion

Droit	31
-------	----

partenaires

Produits	32
----------	----

guide

Petites annonces	34
------------------	----

www.em-consulte.com/revue/optbio

Président et directeur de la publication :

Daniel Rodríguez

Éditeur : Elsevier Masson SAS

Société par actions simplifiée à associé

unique au capital de 47 275 384 euros,

RCS Nanterre B542 037 031

62, rue Camille-Desmoulins,

92130 Issy-les-Moulineaux, France.

Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre

chiffres de votre correspondant.

Standard : 01 71 16 55 00.

<http://france.elsevier.com>

Directrice des revues professionnelles

Rédactrice en chef :

Yasmina Ouharzoune

> y.ouharzoune@elsevier.com

Assistance éditoriale :

Gilles Hernandez (Humancom)

Assistante de la rédaction :

Virginie Riou [54 53] > v.riou@elsevier.com

Publicité : Jean-Marie Pinson [53 10]

> j.pinson@elsevier.com. Fax : 01 71 16 51 51.

Coordination trafic publicité :

Brigitte Delort [53 01] > b.delort@elsevier.com

Petites annonces : Nathalie Gérard

> n.gerard@elsevier.com

Tél. : 01 71 16 51 32. Fax : 01 71 16 51 51.

Responsable marketing : Sonia Tadjdet [58 60]

> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements :

Tél. : 01 71 16 55 99. Fax : 01 71 16 55 88.

> <http://www.em-consulte.com/infos>

PAO, Maquette : Humancom, Paris

Impression : Lescure Théol, 27 Douains.

CPPAP : 0117 T 81167

ISSN : 0992-5945. Dépôt légal : à parution

Annonces :

Elsevier Masson 12 - 13 - 14 - 34 - 4^e de couv.

Stago 2^e de couv.

Comité scientifique :

J. Acar, J. Ingrand, M. Samama.

Conseillers de la rédaction : J.-L. Beneytout,

C. Bertholom, C. Bohuon, P. Bourée, I. Collignon,

M. Danis, B. Gouget, A. Gruson, C. Hamberger,

C. Huguet, A. Legrand, A. Malmejac, B. Poggi,

H. Susini de Luca, A. Vassault.



Les écrits n'engagent que leurs auteurs
© 2016 Elsevier Masson SAS Tous
droits réservés. Cette publication et
son contenu sont protégés par le
copyright de Elsevier Masson SAS, et
les dispositions suivantes s'appliquent à
son utilisation : les simples photocopies
d'articles isolés sont autorisées pour un

usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives
au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le
paiement de redevances est obligatoire pour toutes les autres
photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques,
les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de
publicité, la revente et toute autre forme de distribution
de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour
les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des
photocopies à des fins non commerciales d'enseignement.
Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires
et payer les redevances correspondantes auprès du Centre
Français d'Exploitation du Droit de la Copie (20, rue des
Grands-Augustins, F — 75006 Paris). Les abonnés sont
autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou
établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un
usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation
de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation
en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est
requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les
compilations et les traductions. L'autorisation de l'éditeur
est requise pour saisir de façon électronique tout élément
contenu dans la présente publication, y compris tout ou
partie d'un article. Prière de prendre contact avec l'éditeur
à son adresse indiquée ci-dessus, à l'exception de ce qui
est indiqué ci-dessus, aucune partie de cette publication ne
peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde,
ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique,
mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans
l'autorisation préalable et écrite de l'éditeur. La responsabilité
de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour
tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens,
que cela résulte de la responsabilité du fait des produits,
d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits,
méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente
publication. En raison de l'évolution rapide des sciences
médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification
extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

... L'accord sur la maîtrise des dépenses de biologie médicale est entré dans sa dernière année

radicale des volumes remboursés, sur certaines indications estimées «inutiles», du dosage de la vitamine D, (-43 % à partir de novembre 2014), compensant ainsi largement les augmentations de volume sur d'autres examens. À tel point que les dépenses remboursées ont été, en 2014, inférieures de 33 millions au regard de l'objectif prévu. Une réserve que les biologistes médicaux (BM) comptent récupérer. Et qui, selon le principe «volume contre marge», devrait se traduire par une réévaluation de certains examens insuffisamment rémunérés. À tout le moins, pouvaient-ils, espérer que leur soit accordée en 2016 une deuxième année sans baisse de tarifs. L'an dernier Nicolas Revel avait renoncé au coup de rabot (voir OB n° 524) car les résultats ont prouvé que les BM n'avaient pas débordé le périmètre de l'enveloppe allouée des dépenses. Si tel n'avait pas été le cas, la caisse disposait d'un projet ficelé, tout prêt, de 62,6 millions d'euros de décotes tarifaire sur 12 mois (du 15 avril 2015 au 15 avril 2016), qu'elle n'aurait eu qu'à appliquer, si besoin, à partir du 15 avril 2015. La CHAB et le comité de suivi de l'accord triennal, avaient ciblé 53 actes à cet effet. La ponction s'est d'autant moins imposée que les radars du SNIIRAM (l'entrepôt de données des caisses) avaient, entre-temps, viré au rouge. Les statisticiens de l'UNCAM ont constaté une inquiétante et brutale décélération d'activité des LBM qui ont accusé, en janvier et février 2015, un recul des chiffres d'affaires de près de... -2 % (voir jusqu'à -8 % dans certaines régions), dû aussi, entre autres, aux grèves des médecins prescripteurs contre le projet de loi Touraine, notamment le tiers payant généralisé.

Régulation : médicalisée plutôt que comptable

Il en est résulté une conjoncture qui est venue infirmer la prévision initiale de l'UNCAM d'augmentation de 3,15 % des volumes d'activité sur laquelle elle s'était fondée, au départ, en extrapolant l'enveloppe certifiée de 2014 de 3 684 millions d'euros de dépenses remboursées de biologie sur le péri-

mètre du protocole. Si cette prévision s'était réalisée l'enveloppe de référence de 2015 aurait, alors, été dépassée de 62,8 millions d'euros. En fait les engagements sur les objectifs annuels ont été respectés sachant que ceux-ci sont déterminés selon une méthodologie que les syndicats de biologistes (SNMB, SDB, SLBC) et l'UNCAM avaient adoptée en octobre 2013, lorsqu'ils ont souscrit le protocole tripartite de régulation avec l'aval du gouvernement (Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé et Bernard Cazeneuve, à l'époque au Budget). Son principe visait à garantir, à tous, pendant trois ans visibilité et stabilité tarifaire sur la biologie afin de tenir compte des charges qui pèsent sur les LBM : accréditation, restructuration, concentration. Et pour «éviter le pire à la profession» ajoutait l'un des syndicalistes signataires, soucieux d'en finir avec les baisses autoritaires unilatérales et arbitraires décidées par l'UNCAM du temps où le précédent directeur général, Frédéric van Roekeghem, pratiquait une maîtrise comptable «aveugle et injuste» (voir OB n° 497).

Un pari gagnant, selon Nicolas Revel

L'esprit de concertation qui préside à l'accord triennal a-t-il opéré cette fois-ci ? «Absolument», affirment deux des syndicats signataires de BM, SDB et SLBC, qui approuvent l'arrêt de baisse tarifaire de 44 millions d'euros. «Il n'y a pas à ce stade d'interprétation divergente avec Nicolas Revel» martèle François Blanchecotte (SDB). Pour lui «l'accord pur et dur s'est appliqué». Ce que conteste Claude Cohen (SNMB) pour qui «l'application stricte du protocole aurait dû aboutir à une hausse des tarifs jusqu'à la prochaine réunion de régularisation de juin». À ses yeux les prévisions retenues par la caisse, ont reposé sur une hypothétique évolution en volume de l'année 2016 extrapolant sur des dépenses de 2015 non consolidées. Défaut de méthodologie ? Mais, pas de référence d'évolution aux yeux de Richard Fabre (SDB) car la construction du protocole

est telle que «les BM paient en avance et que les comptes sont faits ensuite». Ce qui reconnaît-il n'est certes pas des plus satisfaisant.

À cette aune la projection de la caisse a amené celle-ci à estimer que l'enveloppe de référence, de 3 703 millions d'euros pour 2016, serait dépassée de 44 millions d'euros. D'où le coup de rabot qui paraît un peu excessif à Richard Fabre. Il considère que la croissance de l'activité biologique sera plutôt de 2,7 % cette année et non de 3 % comme le pense la caisse. Mais, pour lui, si jamais le réalisé ne correspond pas aux estimations, la correction se fera de toute façon au moment du bilan du protocole une fois les chiffres clos. Tout comme devrait aussi être récupéré le reliquat de 37 millions d'euros de 2015 qu'il considère comme, mis en réserve. «Et qui nous sera aussi soldé». Étant l'un de ses promoteurs il appelle au renouvellement du protocole qu'il qualifie d'historique. Toutefois il souhaite le voir «simplifié, précisé, clarifié» afin qu'il n'y ait pas de place pour l'interprétation. Pour lui cet accord, un «ovni juridique» car non conventionnel, est d'abord de raison, dans un contexte budgétaire contraint et d'un ONDAM à 1,75 % gourmand en demande de réduction des dépenses.

À ses yeux, la Caisse a été «bien inspirée l'an dernier de s'abstenir de ponctionner les 62,6 millions d'euros. Ce qui rajoutés aux 37 millions sous exécutés, aurait abouti à devoir restituer 100 millions d'euros aux BM. Je ne vois pas Bercy accepter une telle créance. Alors que quand il ne s'agit que de 37 millions, cela passe, sans faire exploser l'accord» qui malgré tous ses aléas reste un parapluie protecteur. Lors d'une rencontre avec les journalistes de l'AJIS, Nicolas Revel nous a déclaré que «dans son principe et dans son exécution, le protocole a été un pari gagnant pour la profession par rapport à ce qu'aurait été un fonctionnement hors protocole». Son objectif : aboutir à un prochain accord avant l'été. |

SERGE BENADERETTE

Journaliste, Paris

serge.benaderette@wanadoo.fr

salons professionnels

La règle des trois unités pour JIB et SNBH 2016



Les Journées internationales de biologie et le Colloque du Syndicat national des biologistes des hôpitaux font événement commun, selon la règle des trois unités du théâtre classique : unité de lieu, Paris Expo Porte de Versailles, unité de temps, du 22 au 24 juin, unité d'action, créer l'événement majeur de la biologie médicale.

Ce sera aussi la 60^e édition des JIB et le 45^e anniversaire de l'Association du Colloque National des Biologistes des Hôpitaux (ACNBH), précise Reed Expositions France, organisateur d'un doublé inédit qui répond à un souhait maintes fois exprimé des industriels du diagnostic (IDIV) de les retrouver unis sur un même... théâtre d'opérations.

Les IDIV seront présents à ce rendez-vous alliant exposition des matériels et équipement du LBM et colloque sur des sujets de santé et des techniques biomédicales de pointe, réunissant biologistes libéraux et hospitaliers français et inter-

nationaux et professionnels associés : techniciens de laboratoires, ingénieurs biomédicaux, cadres de santé... À mi-avril, 97 sociétés avaient confirmé leur participation, dont 14 étrangères, mais au moins 140 seront présentes, dit Reed Expositions.

Le programme scientifique du Colloque du SNBH a inscrit 15 sessions scientifiques dont une session interdisciplinaire sur le cancer du sein organisée par le SDB et une session internationale SDB/SNBH sur les modalités d'exercice et la législation de la biologie médicale dans les pays francophones.

Aux JIB, on retrouvera les classiques.

- **Trophées de la biologie médicale**, honorant produits scientifiques ou solutions diagnostiques innovantes proposés par les exposants au jury dans 5 catégories : -innovation, informatique de laboratoire et sauvegarde des données médicales, services aux patients et e-santé, biologie d'urgence et délocalisée, Prix du Jury.

- **Galerie de l'Innovation**. Depuis 2012, elle rallie de jeunes entreprises innovantes, des PME, des startups, des biotechs dont la technologie ou les produits présentent des qualités essentielles pour la détection et/ou le suivi d'une pathologie.

- **Ateliers produits**, espace offrant la possibilité aux exposants de mettre en valeur une technologie ou un service.

- **Le Café du Labo**, espace au cœur de l'exposition favorisant la rencontre entre confrères et fournisseurs autour de dégustations de spécialités proposées par les associations régionales de biologistes.

Et... des automates en fonctionnement, des réactifs, des équipements pour le LBM. Les projecteurs seront tournés vers l'innovation et la relation entre biologistes et industriels... tout en gardant le caractère convivial historique des JIB. | Y.-M. D.

organisation des soins

Comité national du pacte territoire-santé : que fait-il ?

Le Journal Officiel du 18/3/2016 a publié un décret relatif au Comité national du pacte territoire-santé, concernant professionnels de santé, offreurs de soins, institutions, usagers, élus. Il précise les missions, la composition et le fonctionnement de ce Comité chargé de l'élaboration et le suivi du pacte territoire-santé, en application de l'article 67 de la loi n° 2016-41 du 26/1/2016 de modernisation du système de santé.

Créé près le ministère de la Santé, le comité contribuera à l'élaboration du pacte territoire-santé et au suivi de sa mise en œuvre ; il peut être saisi par le ministère de question relative à la promotion des soins primaires et de proximité. Ses missions :

- proposer orientations et mesures pour promouvoir l'accès aux soins de proximité et le développement des soins primaires le territoire ;
- faire des propositions à partir d'axes de développement du pacte territoire-santé défini par arrêté du ministère ;

- faire un bilan de la mise en œuvre des actions engagées dans le cadre du pacte, dans un rapport annuel préparé par la DGOS, contribuer à sa diffusion ;
- analyser l'impact des mesures du pacte sur l'amélioration de l'accès aux soins primaires et aux soins de proximité, et proposer si nécessaire des mesures complémentaires pour atteindre les objectifs ;
- contribuer à la promotion du pacte territoire-santé pour en assurer la lisibilité, et à la diffusion des outils et bonnes pratiques développés pour la promotion des soins primaires auprès des professionnels.

Ce Comité, présidé par le ministre de la Santé, comprend 21 membres représentant les professionnels de santé libéraux et les jeunes médecins ; 2 membres représentant les usagers ; 8 membres représentant les person-

nels médicaux et pharmaceutiques en formation ; 8 membres représentant les structures d'exercice coordonné et d'offres de soins de premier recours ; 6 membres représentant des instances régionales ; 2 membres représentant les élus locaux ; 8 membres représentant les acteurs de la formation initiale et continue ; 15 membres représentant les institutions nationales, dont les conseils ordinaires ; 6 membres des services du ministère de la santé ; 6 personnalités qualifiées¹.

Le Comité se réunit au moins deux fois l'an, à la demande de son président. Son secrétariat est assuré par la DGOS... |

Y.-M. D.

note

1. Consulter : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032243093&dateTexte=&categorieLien=id>



douleur

SOS, on va manquer d'algologues!

Avec la disparition du DESC douleur, une formation relais au traitement de la douleur chronique s'impose, selon le groupe de travail *Douleurs chroniques rebelles*¹ de l'Académie nationale de médecine, qui estime que 30 % de la population française souffrent de douleur chronique (durant plus de 6 mois).



© Andrey Popov/Fotolia.com

Quelque 300 000 sujets consultent dans l'un des 254 Centres anti-douleur (CAD) pour douleur chronique rebelle, selon la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD, enquête 2015).

Première cause d'invalidité des moins de 50 ans, la douleur-maladie est responsable d'arrêts de travail prolongés. Par rapport à la douleur aiguë, la prise en charge de la douleur chronique est complexe et spécifique, nécessitant consultations et traitements spécialisés : neurologue pour les céphalées et les douleurs neuropathiques, neurochirurgien pour les techniques

d'interruption ou de neuro-modulation, anesthésiste pour les blocs et les pompes intrathécales...

En 25 ans l'enseignement s'est organisé en 14 Capacités Douleur, 25 Diplômes inter-universitaires (DIU), Diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) Douleur. Or, le DESC est menacé de suppression et une incertitude plane sur la Formation spécialisée transversale (FST) Douleur. D'où inquiétude des algologues.

Autre inquiétude : environ 150 médecins de la douleur vont cesser leur activité dans les 10 ans, dont la moi-

tié dans les 5 ans. Il faudrait donc former 35 médecins par an pour les remplacer, mais leur formation théorique et pratique exige deux ans en CAD!

Une formation *transversale* s'impose d'urgence : en médecine générale, au cours de l'internat pendant un an plus un an d'assistantat; pour les DES le plus souvent en post-internat; quand la médecine de la douleur [algologie?] est un choix tardif (auquel répondait la capacité), offrir des *passerelles* en cours de carrière.

D'où proposition de l'Académie de médecine : création d'une FST de

sur-spécialité *médecine de la douleur* théorique et pratique de même durée que l'ex-DESC, au cours de l'internat ou après dans diverses spécialités; filière d'enseignement/recherche dans chaque UFR, avec un coordinateur-douleur universitaire; maintien d'urgence des structures douleur, compte tenu des besoins et de la baisse des effectifs des médecins de la douleur.

Y.-M. D.

note

1. A. Serrie, R. Trèves, P. Queneau (Académie de médecine) et B. Laurent (CAD Rhône-Alpes-Auvergne), avec D. Bouhassira (président de la SFETD) et de C. Maindet-Dominici (PH, Grenoble).

VIH/sida

USA : dons de sang permis aux HSH

À la fin de l'année 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) a publié la version finale de ses recommandations concernant la sécurité des dons de sang, qui donne accès à ceux-ci aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH)... si leur plus récent rapport sexuel remonte au moins à un an.

Dans ses recommandations, l'agence sanitaire fédérale souligne que du fait, pour une large part, du développement de méthodes plus sensibles de tests de dépistage du VIH, des appels ont été nombreux dans la littérature sociale et scientifique pour reconsidérer (*to revisit*) les décisions repoussant l'accès au don de sang, qui avaient été établies il y a quelque trois décennies, concernant notamment les HSH (en anglais : MSM).



© miamakovic78/Fotolia.com

De ce fait, la FDA a conclu que les preuves disponibles [actuellement] sont plus fortement en faveur d'un changement de la règle, en passant d'un refus indéfini à refus s'appuyant sur la clause d'un an pour les HSH désireux d'accéder au don de sang. L'agence sanitaire fédérale s'attend à ce que ce

changement [de politique sanitaire] permettra de maintenir ou d'améliorer la sécurité du sang vis-à-vis du risque VIH. La FDA annonce qu'elle poursuivra la surveillance de la sécurité des dons de sang, y compris en ce qui concerne ceux provenant de sujets soumis à la règle d'un an.

Malgré ce changement dans la politique de sécurisation de la transfusion sanguine nationale, la FDA maintient sa recommandation de refus des dons de sang des travailleurs du sexe et des sujets recourant à des drogues par injection.

En collaboration avec le *National Heart, Lung, and Blood Institute*, (l'un des instituts spécialisés des NIH), la FDA a entrepris la création d'un système national de surveillance du sang qui devrait permettre à l'agence fédérale d'évaluer les résultats de ce changement de politique sanitaire et de s'assurer de la sûreté permanente de l'approvisionnement national en sang (*national blood supply*).

Y.-M. D.

source

FDA. Revised Recommendations for Reducing the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products. Guidance for Industry. www.fda.gov. December 21, 2015.

microbiologie

Eurobio distributeur en France des souches ATCC



Eurobio a engagé un nouveau partenariat de distribution avec la société américaine Microbiologics®. Cette nouvelle distribution exclusive vers les LBM et les centres hospitaliers inclut les souches de contrôles ATCC® et vient compléter les gammes Eurobio que connaissent déjà les bactériologistes (Rosco, Digest-Eur, Mycokit).

Cette collection de plus de 800 souches sous licence ATCC® est disponible en conditionnement quantitatif ou qualitatif. Les souches proviennent principalement de l'American Type Culture Collection

(ATCC), mais également du National Collection of Industrial Bacteria (NCIMB) et du National Collection of Type Cultures (NCTC).

Cette gamme répond aux problèmes que pose le contrôle

microbiologique : contrôle de stérilité et d'identification, contrôle de fertilité de milieux de culture, validation de méthodes et d'automates d'identification, biologie moléculaire...

Les souches sont livrées avec un certificat d'analyse pour le contrôle qualité et l'accréditation du laboratoire.

Elles se présentent sous deux formats : en pastilles lyophilisées ou en écouvillons Kwik Stik® prêts à l'emploi. Les souches sont stockées entre +2 et +8 °C. Microbiologics® certifie que chacune des souches ATCC® a subi entre 2 et 4 repiquages au maximum depuis la collection de référence - et selon la gamme produits.

Microbiologics® est engagé dans une démarche qualité et dispose des accréditations de référence : ISO 9001:2008, ISO 17025:2005, ISO Guide 34:2000, marquage CE, FDA, ATCC... Fondé en 1962,

Eurobio est un développeur/distributeur majeur de produits innovants pour la biologie médicale, la recherche et l'industrie pharmaceutique.

Eurobio travaille à l'élaboration de nouvelles technologies en étroite collaboration avec des scientifiques reconnus pour leur savoir-faire au sein des instituts de recherche tels CNRS, INSERM, INRA, CNEVA. Depuis 2013, la R & D d'Eurobio fait de son étroite collaboration avec des unités des sciences de la vie et des CHU un atout majeur pour ses activités. Il compte deux divisions opérationnelles : Sciences de la vie et Diagnostic, et dit compter sur « des collaborateurs dynamiques et expérimentés ».

Y.-M. D.

sources

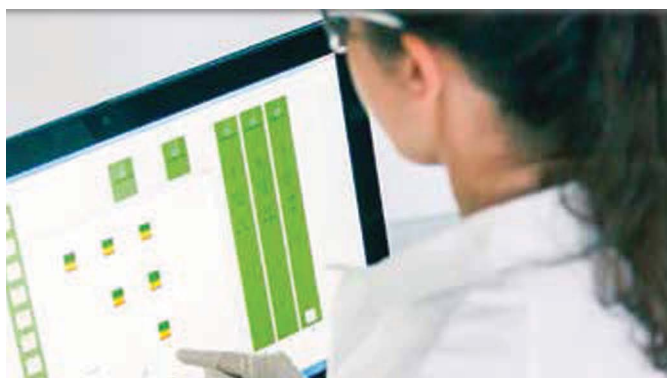
Eurobio. Laëtitia Clisson, chef de produits, Infectieux et Contrôles qualité. l.clisson@eurobio.fr
www.microbiologics.com

immunodosage

Une nouvelle gamme ELISA chez IDS

Immunodiagnostic Systems (IDS), l'un des leaders de l'immunodosage spécialisé, annonce la disponibilité immédiate d'une gamme complète de tests en ELISA, développée en partenariat avec sa filiale DiaMetra.

IDS a fait l'acquisition de DiaMetra en septembre 2014, une société Italienne spécialisée dans le développement et la commercialisation de tests immuno-enzymatiques manuels. Les tests immuno-enzymatiques de IDS-DiaMetra sont disponibles sous le format de plaques réactionnelles



de 96 puits sécables pour les stéroïdes, la thyroïde et le diabète.

Cette gamme de tests est l'une des plus larges actuellement disponible

sur le marché français. Elle a comme avantage majeur d'être automatisable sur toutes les plateformes ELISA ouvertes.

IDS est une société spécialisée dans le développement et la fabrication d'automates et le développement de réactifs pour le diagnostic *in vitro*, plus particulièrement dans les domaines du métabolisme phosphocalcique, de la croissance, du remodelage osseux, de l'hypertension artérielle, de l'auto-immunité et des maladies infectieuses.

Y.-M. D.

source

www.idspc.com
contact : Yasmine Bourjlate, marketing et communication. yasmine.bourjlate@idspc.com

transfusion

Don du sang : nouveaux critères pour les donneurs

Dérogation à l'interdiction de don de sujets âgés, précision sur l'intervalle minimum entre différents types de dons, nombre maximum de dons annuels, prise en compte de la situation du donneur : un arrêté du 5 avril 2016 note les critères de sélection des donneurs, applicables au 10 juillet 2016.

Des limites d'âge sont imposées par la loi en matière de don du sang : hors dérogations légales pour les mineurs, tout type de don est possible de 18 à 65 ans révolus. Le don de granulocytes n'est autorisé que jusqu'à 50 ans révolus. Passé 65 ans, seul le don de sang total est possible à la condition d'être autorisé par un médecin de l'EFS.

L'arrêté précise les cas exceptionnels pour lesquels les dons réalisés après 70 ans révolus peuvent être admis. Il s'agit notamment de dérogations pouvant être octroyées pour prélèvement de sang rare ou en cas d'urgence thérapeutique.

L'arrêté précise aussi l'intervalle de temps minimum à respecter entre deux types différents de dons (tableau). Selon ces types (plasma par apheresse, don de sang total, de globules rouges ...) cet intervalle varie de 2 et 16 semaines. L'arrêté indique également le nombre maximal de dons pouvant être réalisés sur une année, en fonction du type de prélèvement et du sexe du donneur. Ce nombre varie de 2 à 24 dons annuels. Lors de l'entretien préalable au don, il appartient à la personne habilitée



	Nombre de dons maximum dans l'année	
	Hommes	Femmes
Unités de concentrés de globules rouges prélevés en sang total et/ou par apheresse	6	4
Dons de concentrés plaquettaire par apheresse	12	
Dons de plasma par apheresse	24	
Dons de granulocytes par apheresse	2 *	

* sauf cas de nécessité thérapeutique

d'apprécier la possibilité d'un don au regard des contre-indications du donneur ainsi que de la durée prévue du don. L'arrêté précise aussi les caractéristiques cliniques et biologiques à prendre en compte selon le type de don et le sexe du donneur.

Parmi les contre-indications nouvelles, un homme ayant eu des relations sexuelles avec un autre homme ne pourra pas réaliser de dons dans les 12 mois suivants le dernier rapport sexuel considéré.

Enfin, une nouvelle liste de médicaments entraînant l'ajournement du candidat au don a été établie par l'arrêté. La durée d'ajournement peut varier d'un jour à deux ans selon le type de médicament. Par exemple, les sujets auxquels a été prescrite de l'acitréline (utilisée notamment pour le traitement du psoriasis) ne pourront pas réaliser de dons avant 2 ans à compter de la dernière prise.

Y.-M. D.

source
service-public.fr (DILA)

dépistage

Après le TROD VIH, le TROD VHC

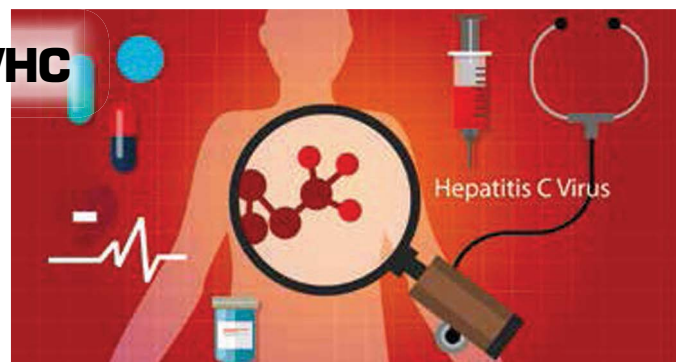
Proposé par le laboratoire français Nephrotek, TOYO® est le premier test rapide d'orientation diagnostique (TROD) disponible en France dès le mois de mai via les pharmacies, comme l'est depuis septembre le TROD VIH porté par AAZ, société du groupe Nephrotek.

Les connaissances des Français de l'épidémiologie de l'hépatite C, son agent, les modes de transmission et, plus largement, l'absence d'inquiétude au sujet de l'HVC, expliquent la persistance d'une prévalence estimée à 230 000 sujets porteurs chroniques (InVS, 2009). Parallèlement, l'HVC est responsable de lourdes complications (cirrhose, cancer primitif du foie), sa mortalité dépasserait 2 600 décès/an (InVS, 2001).

On ne peut qu'être frappé par le contraste entre la dynamique de

développement de nouveaux antiviraux, avec une pharmacopée impressionnante d'efficacité (95 % de guérisons), et l'absence de politique d'incitation au dépistage en population... Alors que les TROD contribuent à simplifier celui-ci, permettant d'orienter vers la confirmation au LBM, obligatoire, via un médecin traitant informé du résultat. Le TROD ne permet pas de se passer du LBM, comme l'ont dit stupidement certains médias !

Les promoteurs du TROD VHC ont rappelé que si des TROD VIH sont disponibles depuis 2010, il aura fallu attendre le 3^e Plan national de lutte contre les hépatites virales B et C et les recommandations de la HAS pour qu'ils soient enfin autorisés (Place des tests rapides d'orientation diagnostique/TROD dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C, mai 2014) !



Oui mais..., ajoutent-ils : certains acteurs associatifs n'avaient pas attendu l'autorisation des TROD VHC pour proposer des dépistages associés VIH/VHC dès... 2011.

Qui peut s'y impliquer ? Réponse : médecins, biologistes, sages-femmes, infirmiers, techniciens de laboratoire exerçant dans un établissement ou un service de santé ainsi que les non-professionnels de santé formés, intervenant dans une structure de prévention ou une association.

Il s'agit de proposer mais surtout d'informer. Or, d'après une enquête en population affichée lors de la présentation du TROD VHC, 21 % des personnes interrogées connaissent les modes de transmission du VHC, 3 % connaissent les symptômes de l'hépatite C, 70 % les ignorent. En outre, un répondant sur cinq s'est fait dépister et plus d'un tiers des répondants pensent qu'il existe un vaccin contre l'hépatite C, tandis que moins de la moitié savent que l'on peut en guérir...

Y.-M. D.

troubles métaboliques

Mauvais sommeil : cherchez le diabète

Les enfants et les adolescents porteurs d'un diabète de type 1 souffrent d'une proportion significativement réduite de sommeil réparateur et de sommeil profond, comparés aux sujets non diabétiques, et ce trouble du sommeil influence négativement la maîtrise de la glycémie.

Ces constatations ont été présentées lors de la 9^e Conférence internationale sur les technologies et traitements avancés pour le diabète (ATTD) à Milan par le Dr Miriam Ciljakova et coll., de l'Université Comenius et du CHU de Bratislava (Slovaquie).

L'équipe slovaque a analysé les données de 30 jeunes diabétiques de type 1 (dont 15 garçons, âge moyen 15 ans, durée moyenne du diabète : 9,25 ans) et 10 sujets contrôles (dont 5 garçons, âge moyen 14 ans). Ils ont tous été soumis à une étude du sommeil (polysomnographie). Les jeunes diabétiques ont été placés sous contrôle continu de glycémie, durant la polysomnographie, 24 h avant et 24 h après. Plusieurs paramètres de mesure de glycémie ont été retenus, notamment variabilité de la glycémie, glycémie au coucher, HbA1c chez les diabétiques.



L'équipe a constaté chez les jeunes diabétiques de type 1 une réduction du temps passé en phase de sommeil profond, passant environ 10 % de moins de temps dans la phase profonde dite REM (*rapid eye movements*) par rapport aux contrôles. On note également une moindre efficacité du sommeil profond chez les sujets diabétiques (-14 %) par rapport aux contrôles.

En outre, l'efficacité du sommeil profond est négativement corrélée à l'HbA1c, avec la glycémie moyenne au contrôle continu, à la variation de la glycémie et à la glycémie au coucher. Les diabétiques de type 1 ont donc à la fois une baisse du temps de sommeil le plus réparateur et une perte

d'efficacité globale du sommeil profond, paramètres fortement corrélés avec une maîtrise métabolique non optimale à long terme, constatent les médecins slovaques. Ils suggèrent des études complémentaires pour déterminer si la modification de la structure du sommeil nocturne peut jouer un rôle dans la maîtrise métabolique du diabète de type 1 chez le jeune. Dans cette étude, la technologie de la polysomnographie montre son intérêt pour tenter de comprendre comment la maîtrise métabolique peut influencer le sommeil des jeunes diabétiques.

Y.-M. D.

source
Healio Endocrine Today

Un ACM contre *C. difficile*

La FDA a accepté le dossier présenté par le Laboratoire Merck (USA) d'une nouvelle biothérapie, le bezlotoxumab, un anticorps monoclonal, développé comme une antitoxine pour la prévention des rechutes de l'infection à *Clostridium difficile*. La FDA a accordé une revue prioritaire, compte tenu de son intérêt, au dossier de la molécule, qui est aussi en examen actuellement à l'Agence européenne des médicaments (EMA, Londres). La récurrence de l'infection à *C. difficile* est un défi majeur car c'est l'une des infections nosocomiales les plus fréquentes, actuellement il n'existe aucun traitement validé pour la prévention des récurrences. L'approbation de la nouvelle molécule est basée sur les résultats des deux essais cliniques Modify 1 et Modify 2, présentés l'an dernier à l'ICAAC (*Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 17-21/9/2015, San Diego). Ces deux essais de phase 3 ont montré que le bezlotoxumab réduit significativement les récurrences de l'infection chez des patients recevant parallèlement une antibiothérapie standard (actoxumab).

I VIH : prescription de la PrEP

Un arrêté¹ précise les modalités du *traitement préventif* de l'infection à VIH lors de rapports sexuels, qui repose sur la prescription de Truvada®, association de ténofovir/emtricitabine, surnommée PrEP (*pre-exposure prophylaxis*) aux USA. Ces 2 antirétroviraux bénéficient d'une recommandation d'utilisation temporaire (RTU) pour 3 ans. Pour chaque patient devra être évaluée l'opportunité du maintien de la PrEP au bout d'un mois. Le fabricant du Truvada®, le Laboratoire Gilead Sciences, a l'obligation du suivi des patients, selon un protocole précis. L'indication de la RTU précise : *Prophylaxie préexposition au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle et tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée.*

1. Arrêté du 28 décembre 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité sociale, JO du 31 décembre 2015. Source : www.legifrance.gouv.fr

Tabagisme gravidique, ADN foetal en danger

Une femme enceinte qui fume ne met pas seulement en danger sa grossesse, le tabagisme peut endommager l'ADN foetal (aussi chez l'adulte). Dans une étude parue dans l'*American Journal of Human Genetics*, des médecins du *National Institute of Environmental Health Sciences* américain évoquent l'impact génétique foetal du tabac, qui pourrait expliquer certains problèmes de santé ultérieurs de l'enfant. Les chercheurs de l'Institut ont prélevé le sang ombilical de nouveau-nés de femmes ayant fumé et l'ont comparé avec celui de nouveau-nés de non fumeuses et ont pu noter des modifications biochimiques de l'ADN des premiers. Selon les chercheurs, les modifications notées concernaient des gènes impliqués dans le développement des poumons et du système nerveux, des malformations (bec-de-lièvre, fente palatale), voire une vulnérabilité à des cancers dus au tabagisme! Les anomalies de l'ADN ont été retrouvées chez des enfants plus grands dont la mère avait fumé durant sa grossesse. L'étude a pris en compte 6000 couples mère-enfant.

Source : communiqué de presse, *American Journal of Human Genetics*, 31/3/2016.

diabétologie

Le prédiabète, ce méconnu

Selon une étude entreprise et publiée par l'Université de Floride, non seulement le nombre d'Américains porteurs d'un prédiabète est imposant, en croissance continue, mais surtout un nombre important de ces sujets ne sont pas pris médicalement en charge.

Pour les auteurs de cette enquête (Arch Mainous et coll., *Department of health services research, management and policy, College of Public Health and Health Professions, University of Florida*), ces patients échappent ainsi à l'opportunité de prévenir un diabète grandeur nature. Plus d'un tiers des adultes américains sont porteurs d'un prédiabète, dont le signe le plus évident est une hyperglycémie chronique, mais qui ne correspond pas encore au diabète lui-même, notent les enquêteurs. Ce qui n'exclut pas chez eux le risque des complications du diabète : problèmes cardiocirculatoires, néphropathie, neuropathies, problèmes oculaires, qui se constituent au cours de la période de prédiabète...

Le prédiabète est considéré (logiquement) comme le facteur de risque majeur du développement d'un diabète dans les cinq ans du diagnostic chez 15 à 30 % des prédiabétiques, précise l'étude. Le problème, ajoutent ses auteurs, c'est que 90 % des prédiabétiques ne savent pas qu'ils sont prédiabétiques.



« Alors la question est : où est le médecin dans tout cela ? », disent-ils...

Cela signifie, pour les USA en tout cas (mais peut-être ailleurs dans le monde ?) : les médecins identifient-ils les sujets au stade prédiabétique, leur en parlent-ils, leur conseillent-ils un traitement ? Voilà ce que nous voulions comprendre, disent-ils dans un communiqué de presse de l'Université de Floride.

L'équipe universitaire a basé son enquête sur l'analyse des données sanitaires fédérales de 2012 concernant des sujets de 45 ans et plus auxquels un médecin avait prescrit une prise de sang dans les 90 jours précédents : 34 % de ces patients avaient une glycémie les classant manifestement comme prédiabétiques. Cependant très peu de ces patients furent informés de leur statut de prédiabétiques et seu-

lement 23 % ont débuté un traitement (changement d'hygiène de vie, médicaments).

Ces constatations ont été publiées par l'équipe de Floride le 8 mars dans le *Journal of the American Board of Family Medicine*, qui dit (sévèrement) dans son communiqué : « Même avec les résultats des tests sanguins devant eux, les médecins ne détectaient pas le prédiabète de leurs patients, en termes de poser un diagnostic ou de proposer une prise en charge ou un traitement ».

Seconde étape de l'enquête : auprès des médecins de famille pour comprendre pourquoi ils ne traitent pas le prédiabète !!

Y.-M. D.

SOURCE

HealthDay News. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/prediabetes.htm>

Efficacité des vaccins : oui, si le sommeil...

Selon une communication présentée au Sommet interdisciplinaire sur l'auto-immunité à New York (Aric A. Prather et coll.), le sommeil a un rôle modulateur du système immunitaire : un sommeil insuffisant pourrait amoindrir la réponse à la vaccination et la résistance aux infections. Une étude, citée par l'orateur, a ainsi montré que la fréquence des pneumonies chez les sujets qui rapportent peu d'heures de sommeil est plus élevée que chez ceux qui dorment au moins 8 heures par nuit. Et ceux qui ne dorment pas plus de 5 heures auraient un risque relatif de 1,7 de maladies infectieuses comparé aux sujets rapportant 6 heures de sommeil et un risque de 1,29. et aux sujets rapportant 7 heures de sommeil et un risque de 1,15, etc. Mais le risque réaugmenterait (1,49) chez ceux rapportant plus de 9 heures de sommeil ! Des études ont observé que des taux élevés de sommeil étaient associés avec une augmentation de la réponse anticorps après vaccination HVA et HVB, chaque heure de sommeil en plus améliorant cette réponse, un sommeil de 6 heures ou moins compromettant la protection vaccinale, etc.

transplantation

Grefe d'utérus : après la Suède les USA

Fin février, les USA sont devenus la seconde nation dans le monde de la médecine de greffe à réaliser une transplantation d'utérus, intervention audacieuse dont la première mondiale est due à la Suède en 2014. En septembre dernier, ce pays avait enregistré neuf transplantations, cinq grossesses et quatre naissances vivantes.

Cette première américaine, qui a duré 9 heures, s'est déroulée le 24 février à la *Cleveland Clinic* chez une femme de 26 ans sans utérus, l'objectif étant ici de lui permettre de donner naissance à ses propres enfants (elle et son mari en ont adopté trois).

L'organe transplanté a été prélevé chez une femme décédée, alors qu'en Suède, les transplantateurs ont eu recours à des dons d'organes de donneuses vivantes. La *Cleveland*

Clinic a établi un programme de dix greffes d'utérus (celle-ci est la première) et procédera à une sélection de patientes pouvant en bénéficier : nées sans utérus, ou privées d'utérus à la suite d'interventions ou de tumeurs, ou de dommages irréversibles. Il s'agit d'une *infertilité par facteur utérin*, qui concerne 3 à 5 % des femmes dans le monde.

Les femmes éligibles doivent avoir des ovaires fonctionnels, condition qui permet à l'équipe de gynécologie-obstétrique de procéder à des fécondations *in vitro* en faveur du couple pour obtenir des embryons qui seront congelés, en vue d'une implantation utérine ultérieure – dans un an après la transplantation – ainsi que l'ont inauguré les chirurgiens suédois. C'est ce qui a été fait lors de cette première, la naissance devant se faire par césarienne.

Ce moratoire d'un an devrait permettre à l'équipe de la *Cleveland*

Clinic d'équilibrer le traitement antirejet. Par ailleurs, la transplantation utérine n'est pas destinée à être permanente. Après une ou deux naissances, le traitement antirejet sera arrêté et l'organe transplanté enlevé ou son involution sera respectée, ont expliqué les chirurgiens. La durée de vie limitée du transplant utérin se justifie d'un point de vue médical : on ne peut imposer à une femme l'obligation d'un traitement antirejet puissant tout au long de sa vie.

Sur le plan émotionnel, des observateurs estiment que cette procédure de greffe a une forte valeur humaine en permettant à ces femmes de donner naissance à leurs propres enfants, sans recourir à l'adoption (ou en plus de l'adoption) ou à la gestation pour autrui. |

Y.-M. D.

source

Transplant Center, Cleveland Clinic, via HealthDay News



© Billor Photos.com/Fotolia.com

agenda

Un évènement biologique couplé

JIB 2016 et Colloque du SNBH

22-24 juin 2016

Paris/Porte de Versailles

www.jib-sdbio.fr – www.snbh.asso.fr – www.acnbh.org

Conférence internationale Euthanasia 2016

11-14 mai 2016

Amsterdam

www.euthanasia2016.com

ISLH/Société internationale d'hématologie de laboratoire

12-14 mai 2016

Milan

www.islh.org

Paris Healthcare Week

(Hôpital Expo, GerontHandicap, Interméditech (dispositifs médicaux), HIT (numérique & santé))

24-26 mai 2016

Paris Expo/Porte de Versailles

www.parishealthcareweek.com

AAACE/American association of clinical endocrinologists

25-29 mai 2016

Orlando (Floride)

www.aace.com

Société française d'hygiène hospitalière

1-3 juin 2016

Nantes

www.sf2h.net

EAACI/European Allergy & Clinical Immunology

11-15 juin 2016

Vienne (Autriche)

www.eaaci2016.org

Les perturbateurs endocriniens

21-22 juin 2016

Paris/Institut Pasteur

https://www.anses.fr

ASCO/American society of clinical oncology

3-7 juillet 2016

Chicago

www.am.asco.org

Avec plus de 800 000 grossesses par an, le dialogue clinico-biologique est essentiel à la maîtrise des problèmes posés par la surveillance des femmes enceintes en pratique quotidienne.

Les techniques et les examens biologiques évoluent ; les biologistes doivent exercer leur rôle d'acteur médical pour l'interprétation, la pertinence des examens, la fiabilité des résultats, les explorations biologiques complémentaires et toute autre prestation de conseil, en particulier chez les femmes enceintes.



© CULTURAMAGE SOURCE / BSIP

Surveillances clinique et biologique de la femme enceinte

Modifications physiologiques pendant la grossesse et incidence sur les paramètres biologiques

De nombreuses modifications de l'organisme maternel surviennent au cours de la grossesse, ayant une incidence sur les valeurs de référence utilisées pour l'interprétation des dosages.

Les modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse intéressent toutes les fonctions physiologiques. Précoces, elles anticipent les besoins du fœtus afin d'optimiser sa croissance et sont responsables de modifications des paramètres biologiques chez la mère.

Modifications hémodynamiques

Elles sont précoces, visant à permettre une perfusion placentaire optimale. Le débit et la fréquence cardiaques augmentent chez la mère, ainsi que le volume sanguin total. La volémie croît régulièrement, jusqu'à la 35^e semaine, de 30 à 50 %. Parallèlement, le volume globulaire augmente (de 15 à 25 %), entraînant une hémodilution, avec un hématokrite moyen de 35 %.

Modifications métaboliques

Elles sont profondes et ont un déterminisme hormonal. Elles permettent d'assurer l'anabolisme fœtal et ont pour objectif d'augmenter les réserves chez la mère, afin que le fœtus ne soit pas tributaire des variations de l'apport calorique chez la mère.

Lipides

La lipogenèse et la lipolyse sont accrues et les triglycérides (TG) plasmatiques augmentent. L'augmentation des TG et des VLDL au 3^e trimestre détourne les lipides circulants des tissus adipeux maternels, pour la mise à disposition du fœtus d'acides gras non estérifiés.

Glucides

Au début de la grossesse, il existe un anabolisme maternel puis une altération de la tolérance au glucose avec hyperinsulinisme et insulino-résistance ; l'anabolisme fœtal est ainsi facilité.

Hypercoagulabilité

Au niveau plasmatique, les facteurs procoagulants s'élèvent (sauf FXI et FXIII), concourant à l'augmentation de la génération de thrombine et de la synthèse du fibrinogène. En fin de grossesse, ces modifications contribuent à un pseudo-état de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Modifications endocriniennes

Il existe une action TSH-*like* de l'hCG; les protéines transporteurs des hormones sont augmentées suite à l'action des estrogènes. La TSH peut diminuer au 1^{er} trimestre; la T4L et la T3L diminuent au 3^e trimestre; l'iodémie est abaissée.

La cortisolémie est augmentée par élévation de la transcortine (rythme nyctéméral conservé); la cortisolurie augmente au 3^e trimestre; l'ACTH n'est pas modifiée. La rénine et l'aldostérone ainsi que la testostérone et la delta4-androstanedione sont augmentées (par élévation de la SHBG); la SDHA est diminuée. L'axe gonadique est au repos: l'augmentation des estrogènes et de la progestérone est responsable d'un effondrement des gonadotrophines FSH et LH dès le début de la grossesse. La prolactine sérique s'élève jusqu'à environ 300 ng/mL au 3^e trimestre.

Modifications des valeurs de référence

Modifications hématologiques

L'hémoglobine diminue: les seuils inférieurs sont de 110 g/L (aux 1^{er} et 3^e trimestres) et de 105 g/L (au 2^e trimestre). La limite supérieure est de 140 g/L au 1^{er} trimestre et de 130 g/L aux 2^e et 3^e trimestres.

Les plaquettes diminuent modérément au 3^e trimestre (seuil: 150 G/L. À terme, 10 % des parturientes ont des plaquettes comprises entre 100 et 150 G/L; 1 % ont des plaquettes < 100 G/L. La VS est ininterprétable (30-90 mm), en raison de l'hémolisation. Une hyperleucocytose et une polynucléose sont possibles au 3^e trimestre (maximum entre 30 et 34 SA). Le seuil (valeur supérieure) des leucocytes est de 15 G/L au 2^e trimestre et de 17 G/L au 3^e trimestre; la valeur supérieure des polynucléaires neutrophiles est de 7 G/L: avec ce seuil, 50 % des femmes enceintes ont une polynucléose.

Une faible myélémie est possible (métamyélocytes + myélocytes < 5 %), ainsi que la présence de corps de Döhle dans les PNN (voir tableau I).

Tableau I. Intervalle de référence à 95 % des paramètres hématologiques au cours de la grossesse.

Grossesse	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Globules rouges (T/L)	3,5 - 4,5	3,2 - 4,4	3,1 - 4,4
Hématocrite (%)	31 - 41	30 - 38	28 - 39
VGM (fl)	81 - 96	82 - 97	81 - 99
Leucocytes (G/L)	5,7 - 13,6	6,2 - 14,8	5,9 - 16,7
PNN (G/L)	3,6 - 10,1	3,8 - 12,3	3,9 - 13,1
PNE (G/L)	0 - 0,6	0 - 0,6	0 - 0,6
PNB (G/L)	0 - 0,1	0 - 0,1	0 - 0,1
Lymphocytes (G/L)	1,1 - 3,5	0,9 - 3,9	1 - 3,6
Monocytes (G/L)	0 - 1	0,1 - 1,1	0,1 - 1,1
Plaquettes (G/L)	174 - 391	171 - 409	155 - 429

Balloch AJ *et al.* Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 1993;15(1):7-14.

Modifications biochimiques

Tableau II. Modifications biochimiques au cours de la grossesse.

Analyses (technique)	Terme (trimestres)	Valeurs usuelles grossesse normale	Valeurs usuelles femmes non enceintes
Glycémie (enzymatique)	1, 2, 3 ^e trimestres	3,8 - 5,8 mmol/L	3,9 - 5,8 mmol/L
Diminution régulière jusqu'à la 18 ^e semaine puis stabilisation			
Uricémie (enzymatique)	1 ^{er} et 2 ^e trimestres 3 ^e trimestre	142 - 300 µmol/L 150 - 360 µmol/L	150 - 360 µmol/L
Diminution régulière jusqu'à la 22 ^e semaine puis discrète augmentation (seuil 350 µmol/L)			
Créatinine (Jaffé cinétique)	1 ^{er} et 2 ^e trimestres 3 ^e trimestre	40 - 100 µmol/L 40 - 80 µmol/L	50 - 100 µmol/L
Diminution régulière jusqu'à la 14 ^e semaine puis stabilisation (seuil 75 µmol/L)			
Protéines (Biuret)	1, 2, 3 ^e trimestres	-2 g/l/mois en moyenne, du 2 ^e au 7 ^e mois	60 - 83 g/L
Diminution régulière du 2 ^e au 7 ^e mois, soit -8 à -10 g/L au 3 ^e trimestre			
Albumine (colorimétrique)	1, 2, 3 ^e trimestres	-2 g/l/mois en moyenne, du 2 ^e au 7 ^e mois	35 - 50 g/L
Diminution régulière du 2 ^e au 7 ^e mois, soit -8 à -10 g/L au 3 ^e trimestre. Normalisation 6 semaines avant l'accouchement			
Urée (colorimétrique, enzymatique)	3 ^e trimestre	50 % des femmes < 3 mmol/L	2,5 - 7,5 mmol/L
Diminution régulière			
Calcium (colorimétrique)	3 ^e trimestre	2,10 - 2,40 mmol/L	2,25 - 2,60 mmol/L
Diminution régulière jusqu'à la 22 ^e semaine puis stabilisation. L'hémolisation et l'hypoalbuminémie expliquent la diminution du calcium total, mais le calcium ionisé reste identique. Retour à la normale dans le mois qui suit l'accouchement.			
Vitamine D	1, 2, 3 ^e trimestres		
Augmentation continue jusqu'au terme			
Phosphates	1, 2, 3 ^e trimestres		
Augmentation discrète jusqu'à la 22 ^e semaine, puis diminution (+/- 10 %)			
Bilirubine totale (Jendrassik)	1, 2, 3 ^e trimestres	4 - 21 mmol/L	4 - 21 mmol/L
Décroissance modérée puis remontée progressive après la 26 ^e semaine.			
Cholestérol (enzymatique)	2 ^e trimestre 3 ^e trimestre	+ 10 à 40 % + 40 à 55 %	3,0 à 6,8 mmol/L
Augmentation régulière à partir de la 8 ^e semaine			
Triglycérides (enzymatique)	Par trimestre À terme	+ 0,4 à 0,8 mmol/L 2,75 mmol/L	0,3 à 1,5 mmol/L
Augmentation régulière; normalisation en 4 à 8 semaines après l'accouchement			
Phosphatases alcalines (PAL totales toute technique)	3 ^e trimestre	Augmentation à partir de la 26 ^e semaine jusqu'à 3 fois les valeurs usuelles de la femme non enceinte	
BNP	stable	< 20 pg/ml	

D'après: Beaud B, Monneau JP, Henry J. Variations des paramètres biologiques au cours de la grossesse. *Option/Bio* 1993;106.

Vassault A, Bailly M. Cahier de formation en biochimie, tome I, SFBC, Bioforma, ADM 1992.

Vassault A. Cahier de formation en biochimie, tome II, SFBC, Bioforma, ADM 1994.

Blanc BJ *et al.* Les constantes biologiques de la grossesse. *Encycl Med Chir-obstet* 5010A10, 1998.

Dejager S *et al.* Hyperlipidémies au cours de la grossesse. *Presse Med* 1996;25:1839-45.

Tableau III. valeurs des différents paramètres de l'hémostase pendant la grossesse et le post partum.

Paramètres	Terme de la grossesse			Post-partum	
	10 - 20 SA	20 - 30 SA	30 - 40 SA	6 h - 4 jours	2 sem - 12 mois
Fibrinogène (g/l)	2,6 - 5,2	2,5 - 5,3	2,9 - 6,1	2,9 - 7,1	1,7 - 4,1
Facteur VII (%)	60 - 244	75 - 332	84 - 336	70 - 255	52 - 171
Facteur X (%)	62 - 169	74 - 203	72 - 206	72 - 191	54 - 149
Facteur II (%)	70 - 224	73 - 214	68 - 194	74 - 170	68 - 165
Facteur V (%)	46 - 188	32 - 214	34 - 195	36 - 233	42 - 155
Facteur VIII (%)	53 - 419	44 - 528	69 - 570	74 - 569	46 - 193
Willebrand Ag (%)	55 - 439	66 - 492	95 - 1 064	169 - 1 042	29 - 272
PS libre Ag (%)	67 - 102	52 - 96	41 - 59	55 - 79	65 - 95
PS activité (%)	62 - 112	43 - 70	34 - 60	22 - 45	80 - 93

D'après Conard J. Hémostase et grossesse. Manuel d'hémostase. Coll Option/Bio. Elsevier Ed, 1995.

Autres modifications biochimiques

- Glycosurie modérée (3 % des femmes enceintes/0,3 % témoins).
- Protéinurie : seuil < 0,30 g/24 h. Pas d'albuminurie.
- La ferritinémie décroît (pas d'intérêt à partir du 2^e trimestre).
- Les folates sériques diminuent ; les folates érythrocytaires sont plus fiables.
- Augmentation importante de l' α -foetoprotéine à partir de 10 SA jusqu'à 35 SA (x 30).

augmente après la 18^e semaine. Les D-dimères augmentent ; leur concentration est d'environ 1 000 ng/ml au 3^e trimestre.

Conclusion

Ces modifications doivent être connues pour une juste interprétation des résultats biologiques au cours de la grossesse. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE

biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

Modifications de l'hémostase (tableau III)

Autres modifications de l'hémostase

L'AT diminue d'environ 15 % au cours de la grossesse et se normalise 7 à 10 jours après l'accouchement ; la protéine C

source

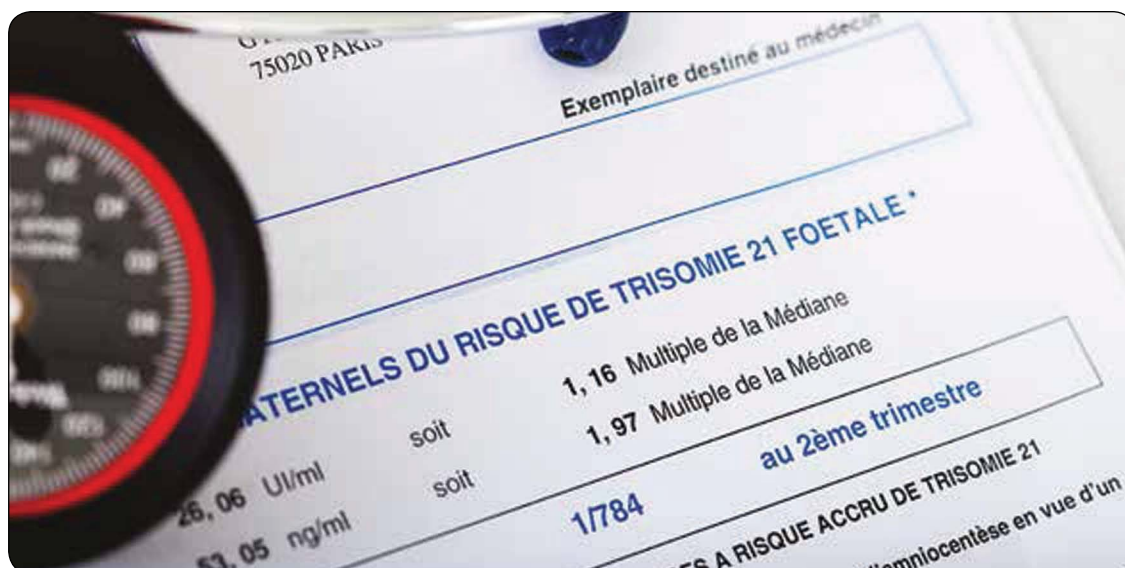
D'après une communication de M. Pasquet-Fevrier (GH St Joseph, Paris) lors de la Journée « La femme enceinte : suivi clinique et biologique au quotidien » organisée par l'Acorata, Paris, 5 juin 2015.

Quel dépistage de la trisomie 21 fœtale en France ?

De grands progrès ont été réalisés dans le dépistage de la trisomie 21 (T21), aujourd'hui bien encadré en France, avec un fort taux de couverture. Mais, ce dépistage ne répond pas à 100 % aux attentes des couples et des obstétriciens, qui sont de ne pas passer à côté d'une T21, sans faire courir de risque à la femme enceinte et son fœtus. Le dépistage prénatal non invasif de la T21 (DPNI), aujourd'hui disponible, y répond mieux ; sa place doit désormais être définie.

Initialement fondé sur l'âge maternel (40 ans puis 38 ans), le dépistage de la trisomie 21 (T21) a reposé, dès 1985, sur l'apparition de signes échographiques au 2^e trimestre de la grossesse, puis, en 1995, sur la clarté nucale (CN) au premier trimestre (avec un seuil variable : 3 mm, 95^e ou 99^e percentile). En 1997, ont été utilisés les marqueurs sériques maternels au 2^e trimestre (MSM2T) sans combinaison avec la CN et les signes échographiques aux 2^e et 3^e trimestres. Depuis 2010, il repose sur le risque combiné CN + MSM au premier trimestre (1T) ou 2T, le seuil de CN ayant été précisé à 3,5 mm, ou sur les MSM2T sans CN, et sur les signes échographiques aux 2^e et 3^e trimestres, avec un rattrapage des femmes non dépistées d'âge $\geq$ 38 ans.

Avant 2010, sur environ 800 000 grossesses annuelles, 80 000 amniocentèses étaient réalisées pour 1920 T21 dépistées par an. Depuis 2010, 45 000 amniocentèses sont générées pour 1970 T21 dépistées par an. Dans le futur, si le dépistage prénatal non invasif de la T21 (DPNI) est généralisé, environ 18 000 amniocentèses seraient réalisées/an pour 2 200 T21 dépistées. Depuis 2010 et la mise en place de l'ensemble de la politique de dépistage actuel, il y a donc eu une baisse considérable des amniocentèses réalisées, notamment chez les femmes de plus de 38 ans (de 24 378 en 2009 à 1 770 en 2013), sans modifier le nombre de T21 dépistées. Environ 500 enfants T21 naissent encore chaque année dont environ 250 parce que les



© B. BOISSONNET / BSIP

mères n'ont voulu aucun dépistage. Sur les 250 cas restants, 200 femmes ont eu un dépistage anormal et n'ont pas souhaité avoir de caryotype ou bien l'ont eu mais ont voulu garder l'enfant. Il reste donc environ 50 bébés T21 nés chaque année, qui sont des échecs du dépistage.

DPNI : analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel

La découverte de la présence d'ADN fœtal dans le sang maternel par D. Lo en 1997 associée au développement d'une nouvelle technologie de séquençage de très haut débit (NGS, *Next Generation Sequencing*/MPS *Massive Parallel Sequencing*) dès 2008, a ouvert de nombreuses perspectives pour le DPNI, notamment de la T21.

Nous savons désormais que le sang maternel contient à la fois de l'ADN maternel et de l'ADN fœtal provenant des cellules trophoblastiques du placenta. Libéré dans le sang maternel sous forme de petits fragments d'ADN (150–200 paires de bases), l'ADN fœtal est détectable dès la 7^e semaine d'aménorrhée (SA). La quantité d'ADN fœtal varie en fonction de l'âge de la grossesse : 2 à 6 % vers 5 semaines, puis ce pourcentage augmente jusqu'à la fin de la grossesse. La durée de vie de l'ADN fœtal dans le sang maternel n'étant que de quelques minutes, il a disparu environ 30 min après l'accouchement, ce qui élimine toute contamination par une grossesse précédente.

DPNI : ce que l'on sait

Sur 700 000 grossesses étudiées, la sensibilité du DPNI pour la T21 est quasiment de 100 % et sa spécificité de 98 %. Ce dépistage ayant été réalisé principalement chez des patientes à risque accru de T21 (sur l'âge, les anomalies échographiques, un antécédent de T21, les MS1T), l'*American Congress of Obstetricians and Gynecologists* a précisé en 2015 : « Le DPNI n'est pas validé dans les populations à bas risque ».

Ces performances sont excellentes, mais il existe aussi des limites techniques (échecs de résultats : 3 % des cas et faux positifs : 1 %), observées chez les femmes obèses, ayant des jumeaux bichoriaux ou un jumeau évanescent, lorsque le prélèvement est effectué avant 10 SA ou en cas de mosaïque ou de cancer maternel. Le coût du DPNI reste élevé (400 à 650 €) et sa disponibilité, limitée en France (Necker, Cerba, Biomnis). Le point positif est essentiellement la diminution massive des gestes invasifs et donc des pertes fœtales associées, car ne sont dépistés quasiment que les « vrais » positifs.

Aujourd'hui, le DPNI est réalisé chez les patientes à risque (> 1/250 sur les MSM), sauf si le profil est atypique (PAPP-A très basse, hCGβ très basse ou très élevée, AFP > 2,5 MoM), chez les patientes de plus de 38 ans et dans les grossesses gémellaires. Il n'est PAS réalisé si la mesure de la CN est > 3,5 mm (ou 3 mm), en cas d'anomalie dépistée à l'échographie, si un jumeau évanescent a été retrouvé à l'échographie ou si le risque de T21 par les MSM est < 1/250.

DPNI et futures stratégies de dépistage de la T21

Le DPNI présente indiscutablement des performances bien supérieures à toutes les autres méthodes de dépistage de la T21. Son intégration dans la politique actuelle est au cœur des discussions. En France, le dépistage est déjà mis en place à l'échelon national avec un taux élevé de couverture (85 %) et son organisation est bien encadrée. En dehors de l'aspect coût/bénéfice, il faut prendre en compte l'aspect organisationnel avec les effets délétères potentiels liés à la suppression d'examen réalisés depuis de nombreuses années par des professionnels pour un grand nombre de patientes. Quatre stratégies peuvent être envisagées.

Hypothèse 1 : DPNI à la place des MSM1T : mais à quoi servent-ils ?

Pour un coût global modéré (mesures CN et longueur crâniocaudale, dosages hCGβ, PAPP-A et calcul de risque au 1^{er} trimestre : B185 soit 50 € (et 32 € pour les MSM2T)), les MSM1T intégrés dans la politique actuelle de dépistage avec les échographies du 1^{er} et du 2^e trimestre, concernent 85-95 % des femmes enceintes, et permettent de dépister 80 % des T21 au prix de 5,2 % de gestes invasifs. Ils dépistent également les T18 (hCGβ ou PAPP-A < 0,25 MoM : risque de T18 x 100 ; hCGβ et PAPP-A < 0,5 MoM : risque de T18 x 50) ainsi que le risque de Cornélia de Lange (PAPP-A << 0,2 MoM ; signes échographiques frustes). Enfin, on pourrait leur associer le dosage du PIGF qui, couplé à la PAPP-A, permet une évaluation précoce du risque de pré-éclampsie.

Hypothèse 2 : DPNI à toutes les patientes, suppression des MSM et de l'échographie du 1^{er} trimestre.

Cette hypothèse est la plus invraisemblable en France car le bénéfice de l'échographie 1T ne saurait être remise en cause : elle définit l'âge gestationnel, les grossesses multiples, détecte des malformations et dépiste 50 % des cas de T21, T18, T13.

Hypothèse 3 : DPNI : dépistage conditionnel après MSM1T pour les patientes les plus à risque (1/100 à 1/1 000) ou hypothèse 4 : DPNI combiné au MSM1T et échographie 1T

En France, l'une de ces hypothèses sera vraisemblablement choisie. En pratique, il s'agit de réaliser l'échographie et les MSM1T, puis le DPNI aux patientes à risque intermédiaire et à celles dont le profil est atypique. Ceci ne déstabilise pas un dépistage national efficace et encadré, tout en diminuant le nombre d'amniocentèses « inutiles » (geste invasif réservé aux patientes les plus à risque). La T18 est aussi dépistée efficacement et tôt, et cela permet la mise en place du dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre. Attention, si nous réalisons le DPNI chez les patientes ayant un risque compris entre 1/250 et 1/1000, nous ne dépisterons que 60 % des cas de T21 qui n'étaient pas dans le groupe à risque > 1/250 (et non 100 %). Et que feront les 3 % de femmes avec « absence de résultat » au DPNI ?

Questions posées à un groupe d'experts internationaux en 2015

DPNI : test de *screening* ou de diagnostic ?

Pour 100 % d'entre eux : test de *screening*.

Comment s'inscrit le DPNI dans les autres tests de dépistage ?

La majorité répond que le DPNI doit faire suite au dépistage par les MSM1T, qui fait un premier tri : soit pour les patientes

à risque élevé qui refusent le geste invasif, soit pour celles à risque intermédiaire.

N'est-il pas ennuyeux qu'une méthode sensible à 100 % soit précédée d'un test de dépistage moins efficace ?

Certes, mais le coût du test est le facteur limitant. La combinaison avec les MSM1T permet de bénéficier des avantages des marqueurs sériques pour un bon compromis coût/bénéfice.

La période optimale est-elle 11-13 SA ou 13-15 SA ?

Il n'y a pas de réponse claire à cette question. Il ne faut pas oublier que le mosaïcisme placentaire est l'une des causes de faux-positifs du DPNI et que la vérification d'un DPNI positif doit se faire par prélèvement de liquide amniotique et non par biopsie de trophoblastes.

Le coût élevé du DPNI est-il prohibitif pour une politique de santé publique ?

Le coût pratiqué à ce jour ne permet pas son utilisation en santé publique.

Y a-t-il une limite éthique au dépistage « tout génome » ?

Le DPNI, même limité à la T21, doit être précédé d'une consultation de génétique. Une formation des professionnels sera indispensable, ainsi que la limitation et le contrôle des laboratoires qui le pratiqueront.

Conclusion

Le DPNI est très attractif pour les patientes et les médecins. Une information très claire doit être prévue sur ce que le DPNI peut et ne peut pas faire, en consultation de génétique. L'échographie du 1^{er} trimestre reste indispensable avant le DPNI ; si celui-ci est positif, il doit être confirmé par geste invasif (amniocentèse). Un test négatif doit être interprété en fonction des autres anomalies chromosomiques et morphologiques fœtales possibles. D'une manière ou d'une autre, le DPNI fera partie du paysage du dépistage de la T21, mais quand, comment et avec quel financement ? Actuellement, les professionnels considèrent que le DPNI doit être proposé à la suite des MSM1T.

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

SOURCE

D'après une communication de Françoise Muller (Biochimie prénatale, hôpital R. Debré, Paris) lors de la Journée « La femme enceinte : suivi clinique et biologique au quotidien » organisée par l'Acorata, Paris, 5 juin 2015.

Infections maternelles : interprétation des sérologies

Le diagnostic d'une infection maternelle à risque pour le fœtus concerne les primo-infections à cytomégalovirus (CMV), Parvovirus B19, virus varicelle-zona (VZV), virus de la rubéole et toxoplasmes. Le diagnostic des infections secondaires (réinfection – réactivation), potentiellement graves pour le CMV et le VZV, n'est pas réalisé en pratique, car difficile.

Si l'on considère environ 800 000 grossesses par an en France, la première cause d'infection congénitale est l'infection à cytomégalovirus (CMV) avec environ 8 000 femmes touchées/an. Pour ce virus, le dépistage systématique n'est pas recommandé chez les femmes enceintes (mais 30 % environ en bénéficient). En termes de fréquence, le 2^e virus impliqué dans les infections materno-fœtales est le Parvovirus avec également 8 000 femmes touchées/an (mais 50 % non vues), puis la toxoplasmose (1 000 femmes enceintes font une primo-infection/an), la varicelle (300 femmes/an), la rubéole (30 femmes/an) ; enfin, les virus de la syphilis, herpès et virus de la chorioménigite lymphocytaire (CML) touchent moins de 10 femmes enceintes/an.

L'objectif du dépistage de la rubéole n'est pas d'en faire le diagnostic (très rare), mais d'identifier les femmes séronégatives afin de les vacciner en post-partum ; dans les autres cas, la sérologie est effectuée afin de poser le diagnostic d'une éventuelle primo-infection. Le sérodiagnostic est essentiellement demandé dans un contexte de dépistage systématique, parfois devant des anomalies échographiques, rarement devant des signes cliniques, souvent absents ou peu spécifiques, hormis pour la varicelle.

Diagnostic sérologique de l'infection maternelle

Au cours d'une primo-infection, les IgM sont les premières à apparaître, 2 à 3 jours après le début des signes cliniques (elles seront donc absentes au tout début) ; les IgG, au décours des primo-infections, apparaissent toujours après les IgM (et les tests développés respectent ce dogme). Si les IgG sont détectables avant les IgM, il ne s'agit donc pas d'une primo-infection.

La virémie a une durée variable : pour le CMV, elle dure de 2 à 3 semaines. Ceci explique qu'une primo-infection à CMV survenue dans la semaine qui précède la conception est à risque de transmission (même si ce risque est faible). Les infections périconceptionnelles à CMV sont donc possibles et une prise en charge spécifique est proposée aux patientes chez qui ce diagnostic est suspecté. La virémie à Parvovirus peut également être prolongée, entraînant un risque théorique d'infection périconceptionnelle, mais rien de probant n'a été rapporté dans la littérature. En ce qui concerne la rubéole : la virémie s'arrête le jour de l'éruption ; donc, toute éruption rubéoleuse antéconceptionnelle n'est pas à risque de transmission.

Qu'est-ce qu'une séroconversion ?

Il s'agit de l'apparition des IgG (c'est-à-dire IgG négatives sur un 1^{er} prélèvement et positives sur un second). Elle peut s'observer au décours des primo-infections ainsi que des vaccinations, mais attention, également en cas de changement de technique ! En sérologie, il n'y a pas de valeurs usuelles et de très importantes variations des valeurs sont observées (même en unités SI). Les résultats ne sont pas identiques d'une technique à l'autre et une concentration élevée n'a aucune signification. Pour la rubéole, s'ajoute le fait que les concentrations en anticorps obtenues après vaccination sont en moyenne plus faibles (ce qui exacerbe les différences entre techniques). Avant de s'engager dans des gestes invasifs pour la femme enceinte, il faut réunir tous les prélèvements disponibles dans le même laboratoire et si, pour la rubéole, les résultats restent douteux sur deux prélèvements, il faut demander un Western blot qui permet de détecter les Ac anti-E1, protecteurs.

En sérologie, les tests les plus performants sont ceux utilisés pour les sérologies VIH, VHB, VHC ; les moins performants concernent les sérologies VZV et Herpès virus (par exemple, le taux de concordance des résultats de sérologie VZV entre les tests n'est que de 81 %). Les indications de ces dernières sont très limitées.

La stabilité des IgG est-elle le reflet d'une infection ancienne ?

Non, car, grâce à l'amélioration des tests sérologiques, le plateau est rapidement atteint et, dans 90 % des cas, l'ascension des Ac au décours d'une primo-infection n'est pas vue. Ainsi, un titre stable ne permet pas d'exclure une primo-infection récente, surtout s'il existe des éléments cliniques évocateurs ! La cinétique des Ac n'est plus exploitable, sauf pour la toxoplasmose pour laquelle un titre stable en Ac sur deux échantillons prélevés à un mois d'intervalle évoque une infection datant de plus de 2 mois à partir du sérum le plus ancien.

À quoi correspond une augmentation de la concentration en Ac ?

À une primo-infection (rare), à une vaccination, une infection secondaire, mais le plus souvent, à une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.

Ceci est à interpréter avec la présence d'IgM spécifiques qui certes, se voit toujours au cours des primo-infections récentes (mais nous n'avons pas toujours au laboratoire, le bon prélèvement au bon moment), mais également et plus souvent

suite à une vaccination, à une infection secondaire, à une stimulation polyclonale du système immunitaire ou bien il s'agit d'une persistance d'IgM (fonction des techniques utilisées) ou, exceptionnellement d'une réaction croisée (entre l'EBV et le CMV essentiellement). Par exemple, les IgM rubéole spécifiques persistent, après primo-infection, environ 2 mois si elles sont dosées sur le Vidas®, mais moins longtemps avec un test Roche et plus longtemps avec une technique Abbott (se référer à la fiche technique); et les IgM post-vaccination persistent des années, à concentration faible et stable.

Pour le CMV, les IgM persistent 4 à 6 mois, voire plus, mais, exceptionnellement, elles peuvent être très fugaces. De même pour la toxoplasmose, les IgM sont détectées généralement des mois voire des années, mais elles sont parfois transitoires (< 1 % des cas).

La dernière circonstance pouvant évoquer une primo-infection devant une séroconversion est la transmission passive d'anticorps (Ig intraveineuses Tégéline®, plasma frais congelé, transfusion au moment de l'accouchement), sans IgM et avec une avidité élevée. Pour le prouver, il convient de demander un second sérum 3 semaines plus tard et d'observer la concentration en IgG qui aura diminué de moitié (1/2 vie des IgG = 21 jours).

Conduite à tenir pour le diagnostic de primo-infection

Comme l'augmentation des IgG et la présence d'IgM ne sont pas des marqueurs fiables de primo-infection récente, il faut demander l'avidité des IgG afin de dater l'infection (résultats fonction de la technique utilisée, du patient et du micro-organisme incriminé). Pour la rubéole, comme pour le CMV, nous avons les moyens de dater à 15 jours ou 3 semaines près les primo-infections et il est toujours possible de combiner les techniques pour affiner le résultat. En revanche, l'avidité toxoplasmose ne sert que pour l'exclusion d'une primo-infection récente (3 à 4 mois) si elle est élevée. Une avidité faible ne

permet pas de conclure car, dans le cas de la toxoplasmose, elle mature lentement. Attention également à la discordance de résultats entre différentes techniques mesurant l'avidité; enfin, il faut rester prudent sur les conclusions d'avidité lorsque la concentration en IgG est faible (< 2 fois le seuil).

Que faire en cas de concentration équivoque d'Ac ?

La présence d'Ac spécifiques est incertaine. Il convient alors de se placer dans la situation la plus à risque pour la patiente qui, ainsi, bénéficiera d'une prévention. Pour la toxoplasmose, la rubéole, le CMV et le VZV, une femme enceinte sera considérée comme non immunisée; mais, devant des IgG équivoques CMV ou toxoplasmose, s'il s'agit d'un patient immunodéprimé VIH, il faudra le considérer comme immunisé.

Rôle du laboratoire

Le laboratoire pratique un dépistage systématique pour la rubéole (IgG), la toxoplasmose (IgG et IgM), voire le CMV (IgG puis IgM).

En cas de contage, nous devons déterminer le statut immunitaire, uniquement sur les IgG; en présence de signes cliniques, nous recherchons un diagnostic de primo-infection, sur les IgG et les IgM; enfin, en présence de signes échographiques, si les IgG sont positives, l'infection est possible (car les IgM peuvent avoir disparu au moment où sont constatés les signes échographiques) et il faut recourir au diagnostic de l'infection congénitale.

Déclaration d'intérêt: l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

source

D'après une communication de Christelle Vauloup-Fellous (Virologie, hôpital Paul Brousse, Villejuif) lors de la Journée «La femme enceinte: suivi clinique et biologique au quotidien» organisée par l'Acorata, Paris, 5 juin 2015.

A retenir

- Une séroconversion ne signifie pas une primo-infection;
- une concentration élevée en sérologie n'a aucune signification;
- des IgM positives ne signifient pas une primo-infection;
- des concentrations stables en IgG ne permettent pas de conclure à une infection ancienne; en particulier s'il existe un contexte clinique ou un antécédent de sérologie négative;
- ne jamais interpréter des sérologies qui n'auraient pas été effectuées avec la même technique;
- au moment de la constatation d'anomalies échographiques, les IgM peuvent avoir disparu;
- attention aux performances variables des tests VZV; confirmer éventuellement par une autre technique et, si le résultat est équivoque ou discordant, se placer dans la situation la plus à risque;
- en cas d'éruption varicelleuse, même si elle est caractéristique et surtout si elle ne l'est pas, privilégier le prélèvement des vésicules,
- ne pas hésiter à rechercher des sérums antérieurs (autres sérologies, β hCG, dépistage de la trisomie 21...);
- si une sérologie est négative au moment des signes cliniques (IgG-/IgM-), la renouveler 3 à 5 jours plus tard.

Thyroïde et grossesse

La grossesse s'accompagne de changements physiologiques qui affectent le fonctionnement thyroïdien. Ces modifications exposent la femme enceinte à un risque accru de dysthyroïdies, avec un retentissement chez le fœtus.

Au cours de la grossesse, les besoins en hormones thyroïdiennes (HT) augmentent, du fait d'une aggravation de la carence en iode (augmentation de la clairance en iode maternelle) et d'une augmentation de la dégradation des HT, ce qui conduit à une hyperactivité de la thyroïde de la femme enceinte. De plus, il existe en effet TSH-*like* de l'hCG pendant la première moitié de la grossesse, pouvant être responsable d'une symptomatologie clinique (thyrotoxicose gestationnelle). Enfin, s'ajoute un effet des estrogènes concourant à l'augmentation de la protéine porteuse, la TBG, qui induit une diminution de la T4L, fraction libre active.

Les besoins en iode recommandés par l'OMS chez la femme enceinte sont de 200 à 250 µg/j. En France, 75 % des femmes sont carencées. Actuellement, une supplémentation est recommandée pendant la grossesse et l'allaitement, à la dose de 150 µg/j (non remboursée).

Les dysthyroïdies, d'une manière générale, sont plutôt améliorées au cours de la grossesse.

Les besoins du fœtus restent dépendants de la mère tout au long de la grossesse. Les Ac anti-récepteurs de la TSH (anti-TSHr) et la T4L (mais de façon diminuée) passent la barrière placentaire ; l'iode et la TSH ne passent pas. En ce qui concerne les médicaments, les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) passent chez le fœtus, ainsi que les bêta-bloquants.

Dépistage des dysthyroïdies

(recommandations de la société américaine d'endocrinologie ATA 2011 et de l'Endocrine Society 2012)

En préconceptionnel

Il est recommandé non pas un dépistage systématique, mais un dépistage « ciblé » (population assez large), par le dosage de la TSH seule, dans les situations suivantes :

- femmes > 30 ans
- antécédents personnels de dysthyroïdie ou de chirurgie thyroïdienne
- antécédents familiaux de dysthyroïdie, antécédent d'irradiation de la tête et du cou
- goître
- Ac anti-thyroïdiens + (ATPO + = 5 à 15 % des femmes en âge de procréer)
- auto-immunité
- symptômes d'hypothyroïdie
- hypofertilité
- antécédents de fausses couches précoces ou d'accouchements prématurés
- carence en iode

– médicaments (lithium, amiodarone)

– obésité morbide (IMC > 40 kg/m²).

L'objectif est de démarrer une grossesse avec une TSH < 2,5 mUI/L (au-delà, traiter par L-thyroxine).

En début de grossesse

Faut-il doser la TSH systématiquement ? Les experts ne tranchent pas. Si ce dosage est effectué, il doit l'être avant 9 semaines d'aménorrhée (SA). Un traitement par L-thyroxine sera instauré si la TSH est ≥ 2,5 mUI/L.

En post-partum

Il est recommandé de doser la TSH 6 à 12 semaines après l'accouchement (puis 6 mois après), dans une population ciblée à haut risque de thyroïdite du post-partum :

- ATPO+
- diabète de type 1
- maladie de Basedow en rémission
- antécédent de thyroïdite du post-partum
- hépatite virale chronique.

Dosages pendant la grossesse

En première intention, il convient de doser la TSH. Elle est diminuée physiologiquement chez environ 20 % des femmes enceintes. Des valeurs de référence ont été établies et publiées :

- au 1^{er} trimestre : 0,1 à 2,5 mUI/L
- au 2^e trimestre : 0,2 à 3 mUI/L
- au 3^e trimestre : 0,3 à 3 mUI/L.

Ces valeurs constituent également les objectifs d'adaptation de traitement par L-thyroxine.

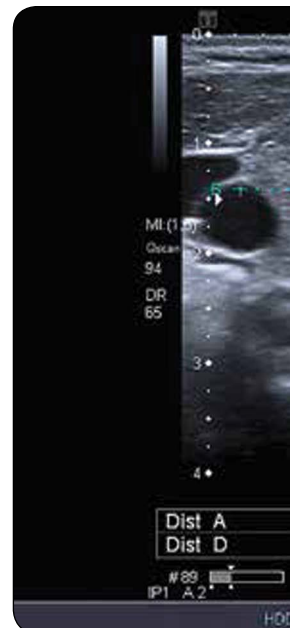
Il n'existe pas de normes nationales de référence pour la T3L et la T4L ; globalement, la T4L diminue au cours de la grossesse.

Hypothyroïdie au cours de la grossesse

- L'hypothyroïdie vraie est définie par une TSH comprise entre 2,5 et 10 mUI/L et une T4L basse (avant la grossesse) ou par une TSH > 10 mUI/L. Elle concerne 0,3 à 0,5 % des femmes enceintes.

- L'hypothyroïdie infra-clinique a récemment été redéfinie par une TSH comprise entre 2,5 et 10 mUI/L (seuil à 5 auparavant) et une T4L normale (avant la grossesse). Elle concernerait 2 à 3 % des femmes enceintes (voire jusqu'à 15 % selon les Américains, avec le nouveau seuil). Ses étiologies sont essentiellement auto-immunes (thyroïdites de Hashimoto) et la carence iodée.

Les hypothyroïdies vraies sont associées à des complications obstétricales : diabète gestationnel, HTA, pré-éclampsie,



Échographie thyroïdienne



mort fœtale *in utero*, menace d'accouchement prématuré, prématurité, hématome rétro-placentaire, infertilité, fausses couches. Dans ces situations, l'effet du traitement est bénéfique pour les femmes et les enfants à naître.

Le retentissement des hypothyroïdies infra-cliniques est moins bien connu : peut-être un peu plus de fausses-couches ou de décollement placentaire.

Le suivi des femmes hypothyroïdiennes au cours de la grossesse repose sur des dosages de TSH et de T4L ; le traitement, sur la L-thyroxine +/- apports iodés. Chez une femme enceinte déjà sous L-thyroxine avant la grossesse, il convient d'augmenter ses doses de 30 à 50 %, sur 4 à 6 semaines.

Hyperthyroïdie au cours de la grossesse

Elle concerne 2 femmes/1 000. La cause la plus fréquente est la maladie de Basedow (0,1 à 1 % des grossesses dont 2/3 de formes infracliniques) ; les autres causes sont un goître toxique multinodulaire, un adénome toxique, une thyroïdite aiguë (voire une mole hydatiforme, un *struma ovarii*).

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire atteint 1 à 3 % des femmes. Les symptômes varient de nausées à un *hyperemesis gravidarum* (les femmes vomissent de manière incoercible), ceci étant lié à l'effet TSH-like de l'hCG. L'évolution fait le diagnostic (résolution systématique spontanée vers 16 à 20 SA), mais il faut systématiquement doser les Ac anti-TSHr pour éliminer une maladie de Basedow. Les anti-thyroïdiens de synthèse ne sont pas recommandés, sauf si les symptômes sont sévères, en traitement de courte durée ; les bêta-bloquants sont à discuter après avis obstétrical.

L'hyperthyroïdie peut être difficile à diagnostiquer au cours de la grossesse car les symptômes sont non spécifiques (asthénie, tachycardie, sueurs, dyspnée, nervosité, vomissements), communs avec ceux d'une grossesse normale ; il convient toutefois

d'y penser devant une femme enceinte qui ne prend pas de poids ou maigrit.

Les complications maternelles sont les suivantes : HTA gravidique, fausses couches spontanées, prématurité, crise thyrotoxique, pré-éclampsie, insuffisance cardiaque. Les complications fœtales sont un risque de malformations congénitales, de retard de croissance *in utero*, de mort *in utero*, d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale (rarement, d'insuffisance thyroïdienne).

La maladie de Basedow pré-existe souvent à la grossesse ; son diagnostic est rarement fait chez la femme enceinte car la maladie est améliorée au 2^e trimestre, ce qui permet souvent d'arrêter le traitement (après une petite aggravation au 1^{er} trimestre) ; il peut y avoir une rechute en post-partum.

Les complications fœtales sont liées au passage des Ac anti-TSHr stimulants, qui peuvent être source d'hyperthyroïdie fœtale, se manifestant par un goître, une tachycardie, une insuffisance cardiaque, un oligoamnios. D'où l'importance de doser ces Ac avant toute grossesse chez les femmes ayant une maladie de Basedow (même guérie, car ces Ac peuvent persister plusieurs années), pour éviter ces complications. Il existe un risque d'hyperthyroïdie fœtale si les Ac anti-TSHr sont ≥ 3 fois la normale. Ceci n'est pas une contre-indication à la grossesse, mais il convient d'expliquer à la patiente la prise en charge.

Concernant les traitements par ATS, ils sont souvent interrompus (une surveillance est mise en place), mais chez les femmes chez qui il ne peut l'être, il existe un risque d'hépatite fulminante chez la mère (prenant du propylthiouracile PTU) et l'enfant. Il est donc recommandé de passer au néomercazole (NMZ) à partir du 2^e trimestre de la grossesse. Chez le fœtus, il semble que les ATS puissent aussi induire des embryopathies (cas décrits sous NMZ), voire une hypothyroïdie s'ils sont trop dosés (à rechercher par échographie).

Traitement de la maladie de Basedow au cours de la grossesse : récapitulatif

Le traitement est essentiellement symptomatique, associant repos (arrêt de travail), bêta-bloquants en cas de mauvaise tolérance clinique et diminution (ou arrêt) des ATS, dans la majorité des cas après le 1^{er} trimestre, l'objectif étant d'atteindre la dose la plus faible possible pour obtenir une T4L à la limite supérieure de la normale. TSH et T4L sont à doser toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie, puis toutes les 4 à 6 semaines. Les traitements recommandés sont, au 1^{er} trimestre : PTU (avec suivi du bilan hépatique) ; au 2^e et 3^e trimestre : NMZ ou arrêt. Pendant l'allaitement : NMZ (< 20 mg/j) ou PTU (< 300 mg/j) avec surveillance de la fonction thyroïdienne fœtale.

Chez une femme atteinte de maladie de Basedow, enceinte : si les Ac anti-TSHr sont négatifs à la première visite et en l'absence d'ATS, le risque de dysfonction thyroïdienne fœtale ou néonatale est exceptionnel. Le suivi consiste en un nouveau dosage des Ac avant 37 SA, une échographie fœtale à 22 et 32 SA, un bilan thyroïdien mensuel chez la mère et un avis pédiatrique à la naissance.

Si les Ac anti-TSHr sont positifs ≥ 2 à 3 N ou en présence d'ATS, le risque de dysfonction thyroïdienne fœtale sera évalué sur la clinique, le rythme cardiaque fœtal et l'échographie thyroïdienne fœtale associés à un bilan thyroïdien et un dosage des Ac anti-TSHr mensuel chez la femme enceinte. Un bilan néonatal au cordon et à J7, une échographie néonatale et un avis endocrinopédiatrique seront également requis. En cas de goître fœtal, s'il s'agit d'une hypothyroïdie fœtale, il faut essayer de baisser les doses d'ATS chez la mère, voire injecter en intra-amniotique de la LT4 ; s'il y a hyperthyroïdie fœtale, augmenter les ATS chez la mère pour qu'ils passent chez le fœtus et lui donner de la LT4 si elle est en hypothyroïdie.

Thyroïdite du post-partum

Elle survient dans l'année qui suit l'accouchement (plus souvent entre 1 et 6 mois), chez des femmes en euthyroïdie avant la grossesse, ayant généralement un terrain prédisposant (Ac anti-TPO+, diabète de type 1, autre maladie auto-immune). L'incidence estimée de survenue d'une thyroïdite du post-partum est de 5,4 % des grossesses, mais de 33 à 50 % chez les femmes ayant des Ac anti-TPO ou anti-Tg +. Dans 20 % des cas, ces patientes développeront une hypothyroïdie définitive après la thyroïdite.

L'évolution est généralement triphasique (variable) :

- hyperthyroïdie pendant 1 à 2 mois, généralement asymptomatique (ce sont toutefois souvent des femmes qui maigrissent très vite après l'accouchement) ; si elles sont diagnostiquées, les ATS sont inefficaces ;
- phase de transition ;
- hypothyroïdie pendant 4 à 6 mois, voire 1 an.

Le pronostic sera posé à 1 an, avec soit un retour à l'euthyroïdie, soit une hypothyroïdie résiduelle.

Nodules thyroïdiens

Leur prévalence au cours de la grossesse est de 3 à 21 %, augmentant avec la parité ; leur taux de malignité est d'environ 5 % (comme hors grossesse).

Si le nodule est diagnostiqué avant la grossesse, il faut éliminer un cancer ; si le diagnostic de cancer est posé à la cytoponction, traiter par chirurgie +/- I¹³¹. L'accord sera donné à la patiente pour débuter une grossesse si elle est en rémission et à plus de 12 mois du traitement par lode. Un traitement freinateur par LT4 est laissé pendant la grossesse avec un objectif de T4L à la limite supérieure de la normale.

Si le nodule est diagnostiqué pendant la grossesse, il faut faire un bilan incluant TSH, T4L, échographie, +/- cytoponction. En cas de suspicion de cancer au 1^{er} ou 2^e trimestre, une chirurgie est proposée au 2^e trimestre (voire en post-partum). Si le cancer est diagnostiqué au 3^e trimestre, une chirurgie sera programmée en post-partum (en cas de faible risque) ou au 3^e trimestre, avec un traitement freinateur par LT4.

Conclusion

La prise en charge des dysthyroïdies au cours de la grossesse concerne la mère et le fœtus ; elle est pluridisciplinaire, en pré-, per- et post-partum. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE

biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

Source

D'après une communication de Léopoldine Bricaire-Dubreuil (hôpital Cochin) lors de la Journée « La femme enceinte : suivi clinique et biologique au quotidien » organisée par l'Acorata, Paris, 5 juin 2015.

| Suivi immunohématologique de la femme enceinte

L'objectif principal du suivi immunohématologique de la femme enceinte est la prévention des incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires. Ses modalités sont ici précisées.

L'incompatibilité foetomaternelle (IFM) érythrocytaire est une situation obstétricale rare (incidence clinique : 4/1 000 naissances). Elle correspond à la fixation d'Ac maternels circulants sur les antigènes fœtaux érythrocytaires correspondants que la mère ne possède pas. Les conséquences pour le fœtus peuvent être plus ou moins graves : immunohémolyse fœtale et néonatale, survenue d'une anémie, hyperproduction de bilirubine avec accumulation post-natale et risque d'ictère nucléaire dès la première semaine de vie.

Le diagnostic des IFM repose sur la recherche d'Ac anti-érythrocytaires (ou agglutinines irrégulières : RAI), dont il importe de respecter le calendrier :

- RAI d'intérêt fœtal : chez les femmes RH:1 au 1^{er} trimestre et, chez les femmes RH:-1 ou RH:1 avec antécédents transfusionnels, au 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres (sauf si injection d'IgRH) ;
- RAI d'intérêt maternel (transfusionnel), indiquée en fin de grossesse.

Physiopathologie

Les Ac maternels IgG peuvent passer la barrière placentaire dès le 1^{er} trimestre de la grossesse et former des immuns complexes sur le globule rouge fœtal. Après érythrophagocytose par les macrophages spléniques surviennent une anémie et une hyperproduction de bilirubine avec accumulation post-natale et risque d'ictère nucléaire.

Si les Ac anti-TSHr sont positifs ≥ 2 à 3 N ou en présence d'ATS, le risque de dysfonction thyroïdienne fœtale sera évalué sur la clinique, le rythme cardiaque fœtal et l'échographie thyroïdienne fœtale associés à un bilan thyroïdien et un dosage des Ac anti-TSHr mensuel chez la femme enceinte. Un bilan néonatal au cordon et à J7, une échographie néonatale et un avis endocrinopédiatrique seront également requis. En cas de goître fœtal, s'il s'agit d'une hypothyroïdie fœtale, il faut essayer de baisser les doses d'ATS chez la mère, voire injecter en intra-amniotique de la LT4 ; s'il y a hyperthyroïdie fœtale, augmenter les ATS chez la mère pour qu'ils passent chez le fœtus et lui donner de la LT4 si elle est en hypothyroïdie.

Thyroïdite du post-partum

Elle survient dans l'année qui suit l'accouchement (plus souvent entre 1 et 6 mois), chez des femmes en euthyroïdie avant la grossesse, ayant généralement un terrain prédisposant (Ac anti-TPO+, diabète de type 1, autre maladie auto-immune). L'incidence estimée de survenue d'une thyroïdite du post-partum est de 5,4 % des grossesses, mais de 33 à 50 % chez les femmes ayant des Ac anti-TPO ou anti-Tg +. Dans 20 % des cas, ces patientes développeront une hypothyroïdie définitive après la thyroïdite.

L'évolution est généralement triphasique (variable) :

- hyperthyroïdie pendant 1 à 2 mois, généralement asymptomatique (ce sont toutefois souvent des femmes qui maigrissent très vite après l'accouchement) ; si elles sont diagnostiquées, les ATS sont inefficaces ;
- phase de transition ;
- hypothyroïdie pendant 4 à 6 mois, voire 1 an.

Le pronostic sera posé à 1 an, avec soit un retour à l'euthyroïdie, soit une hypothyroïdie résiduelle.

Nodules thyroïdiens

Leur prévalence au cours de la grossesse est de 3 à 21 %, augmentant avec la parité ; leur taux de malignité est d'environ 5 % (comme hors grossesse).

Si le nodule est diagnostiqué avant la grossesse, il faut éliminer un cancer ; si le diagnostic de cancer est posé à la cytoponction, traiter par chirurgie +/- I¹³¹. L'accord sera donné à la patiente pour débuter une grossesse si elle est en rémission et à plus de 12 mois du traitement par lode. Un traitement freinateur par LT4 est laissé pendant la grossesse avec un objectif de T4L à la limite supérieure de la normale.

Si le nodule est diagnostiqué pendant la grossesse, il faut faire un bilan incluant TSH, T4L, échographie, +/- cytoponction. En cas de suspicion de cancer au 1^{er} ou 2^e trimestre, une chirurgie est proposée au 2^e trimestre (voire en post-partum). Si le cancer est diagnostiqué au 3^e trimestre, une chirurgie sera programmée en post-partum (en cas de faible risque) ou au 3^e trimestre, avec un traitement freinateur par LT4.

Conclusion

La prise en charge des dysthyroïdies au cours de la grossesse concerne la mère et le fœtus ; elle est pluridisciplinaire, en pré-, per- et post-partum. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE

biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

Source

D'après une communication de Léopoldine Bricaire-Dubreuil (hôpital Cochin) lors de la Journée « La femme enceinte : suivi clinique et biologique au quotidien » organisée par l'Acorata, Paris, 5 juin 2015.

| Suivi immunohématologique de la femme enceinte

L'objectif principal du suivi immunohématologique de la femme enceinte est la prévention des incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires. Ses modalités sont ici précisées.

L'incompatibilité foetomaternelle (IFM) érythrocytaire est une situation obstétricale rare (incidence clinique : 4/1 000 naissances). Elle correspond à la fixation d'Ac maternels circulants sur les antigènes fœtaux érythrocytaires correspondants que la mère ne possède pas. Les conséquences pour le fœtus peuvent être plus ou moins graves : immunohémolyse fœtale et néonatale, survenue d'une anémie, hyperproduction de bilirubine avec accumulation post-natale et risque d'ictère nucléaire dès la première semaine de vie.

Le diagnostic des IFM repose sur la recherche d'Ac anti-érythrocytaires (ou agglutinines irrégulières : RAI), dont il importe de respecter le calendrier :

- RAI d'intérêt fœtal : chez les femmes RH:1 au 1^{er} trimestre et, chez les femmes RH:-1 ou RH:1 avec antécédents transfusionnels, au 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres (sauf si injection d'IgRH) ;
- RAI d'intérêt maternel (transfusionnel), indiquée en fin de grossesse.

Physiopathologie

Les Ac maternels IgG peuvent passer la barrière placentaire dès le 1^{er} trimestre de la grossesse et former des immuns complexes sur le globule rouge fœtal. Après érythrophagocytose par les macrophages spléniques surviennent une anémie et une hyperproduction de bilirubine avec accumulation post-natale et risque d'ictère nucléaire.

Tableau I. Spécificité des allo-anticorps courants et risque d'anémie fœtale et/ou de maladie hémolytique néonatale.

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	Oui après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	Oui après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	Oui après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3e trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

Les paramètres de l'Ac influençant son risque hémolytique sont :

- sa spécificité : déterminée par la RAI (cf tableau I),
- son affinité : différente selon la spécificité, donnée par le titrage en Coombs indirect sur hématies tests natives,
- sa concentration : très variable de 1 ng à 100 mg/ml, déterminée par le dosage pondéral ou approchée par le titrage.

Outils biologiques pour le diagnostic et le suivi des incompatibilités fœto-maternelles

La technique de dosage pondéral

Cette technique de quantification, utilisée pour les Ac du système RH et Ac anti-publics, fournit un dosage précis de la concentration en Ac. Mais il s'agit d'une technique lourde, pratiquée au CNRHP, à Paris et à Lille. Pour tous les autres Ac, seul le titrage est réalisé.

La technique de titrage

Le titrage est effectué en technique de Coombs indirect en tube (test indirect à l'antiglobuline/hématies tests normales avec lecture macroscopique des agglutinats). Chez la femme enceinte, un titrage comparatif en parallèle du sérum précédent et du sérum actuel est toujours réalisé.

D'autres techniques peuvent être utilisées, notamment de titrage sur support solide, mais les seuils cliniques ont été validés pour les techniques en tube et les résultats ne sont pas comparables d'une méthode à l'autre.

La technique de microtitrage des Ac anti-RH1

Le microtitrage est une technique simple, qui permet de répondre à 3 questions :

- L'Ac retrouvé dans le sérum est-il uniquement de l'anti-RH1 passif (Rophylac®) ? N'y a-t-il pas un autre Ac anti-RH1 immun ?
- La quantité d'Ac encore présente chez la patiente est-elle suffisante pour la protéger ou faut-il refaire une injection d'Ig anti-RH1 ?

- Un dosage pondéral est-il nécessaire ? (oui, si microtitrage ≥ 24 ng/ml). Le dosage pondéral des Ac dans le système RH permet de doser des concentrations importantes d'Ac (24 ng/ml à 100 mg/ml), mais elle n'est pas adaptée au dosage de faibles concentrations d'anti-RH1, notamment d'anti-RH1 passifs résiduels.

Le microtitrage est une technique simple d'hémagglutination en support gel. La concentration en Ac anti-RH1 obtenue est comparée à la concentration théorique par rapport à la dose injectée de Rophylac®, sachant que l'anti-RH1 a une demi-vie de 3 semaines.

La technique de génotypage fœtal

Elle permet de savoir si la femme et le fœtus se trouvent dans une situation à risque d'IFM ou pas.

Ce diagnostic peut être invasif (sur liquide amniotique ou villosités chorales), indiqué dans les immunisations sévères anti-KEL1 ou RH4 avec géniteur hétérozygote, ou non invasif (sur sang maternel : recherche de l'ADN fœtal plasmatique), indiqué dans toutes les immunisations anti-RH1 ou anti-KEL1 avec géniteur RH1 ou KEL1 positif.

Le génotypage RhD (RH1) fœtal non invasif consiste en une amplification par PCR de trois exons du gène RH1. Si l'amplification est positive, le fœtus est RH:1. L'absence de séquence du gène RH1 chez la mère RH:-1 permet de légitimer une surveillance anténatale. Si l'amplification est négative, le fœtus est RH:-1 (diagnostic par défaut) ou bien il s'agit d'une amplification défectueuse ou d'une concentration très faible d'ADN fœtal.

Indications du génotypage RH1 fœtal

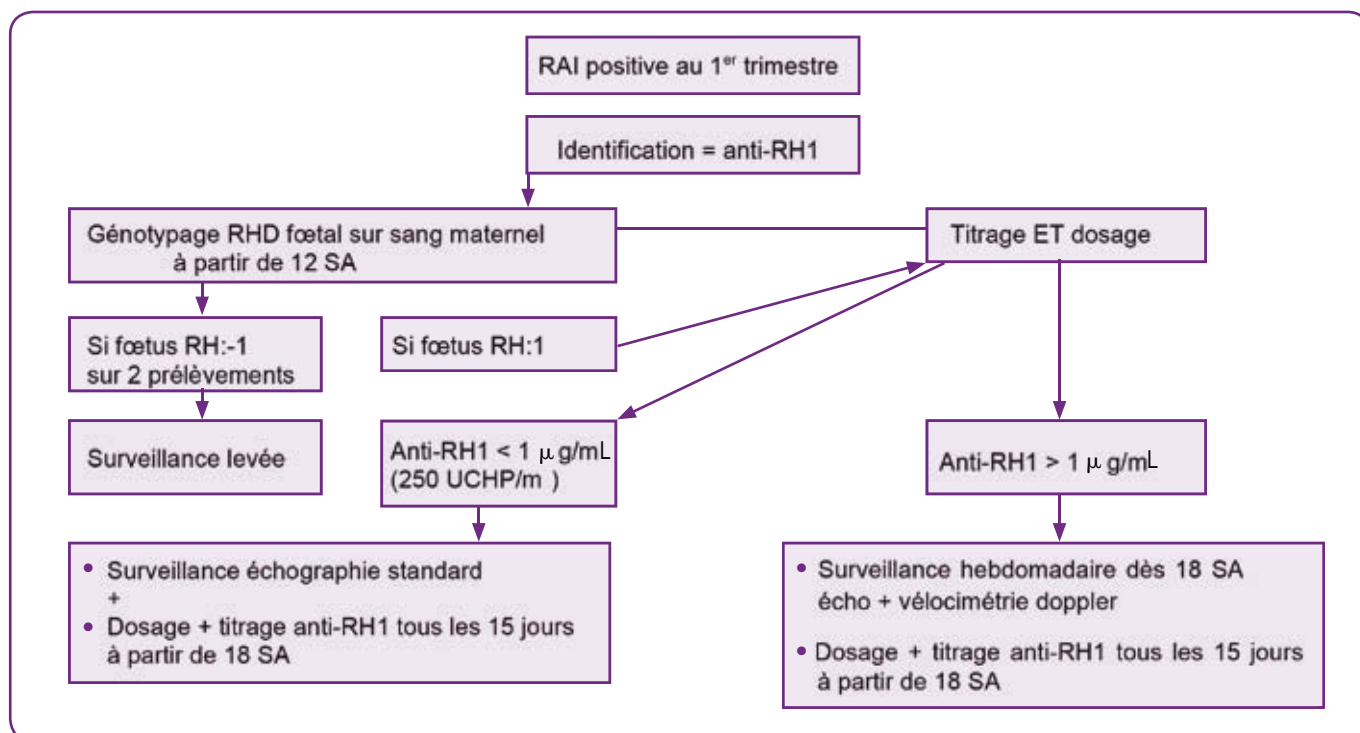
Chez les femmes immunisées anti-RH1

Il est réalisé à partir de 12 SA : un résultat RH:-1 chez le fœtus permet une exemption de surveillance ; un résultat RH:1 légitime une surveillance lourde (IFM).

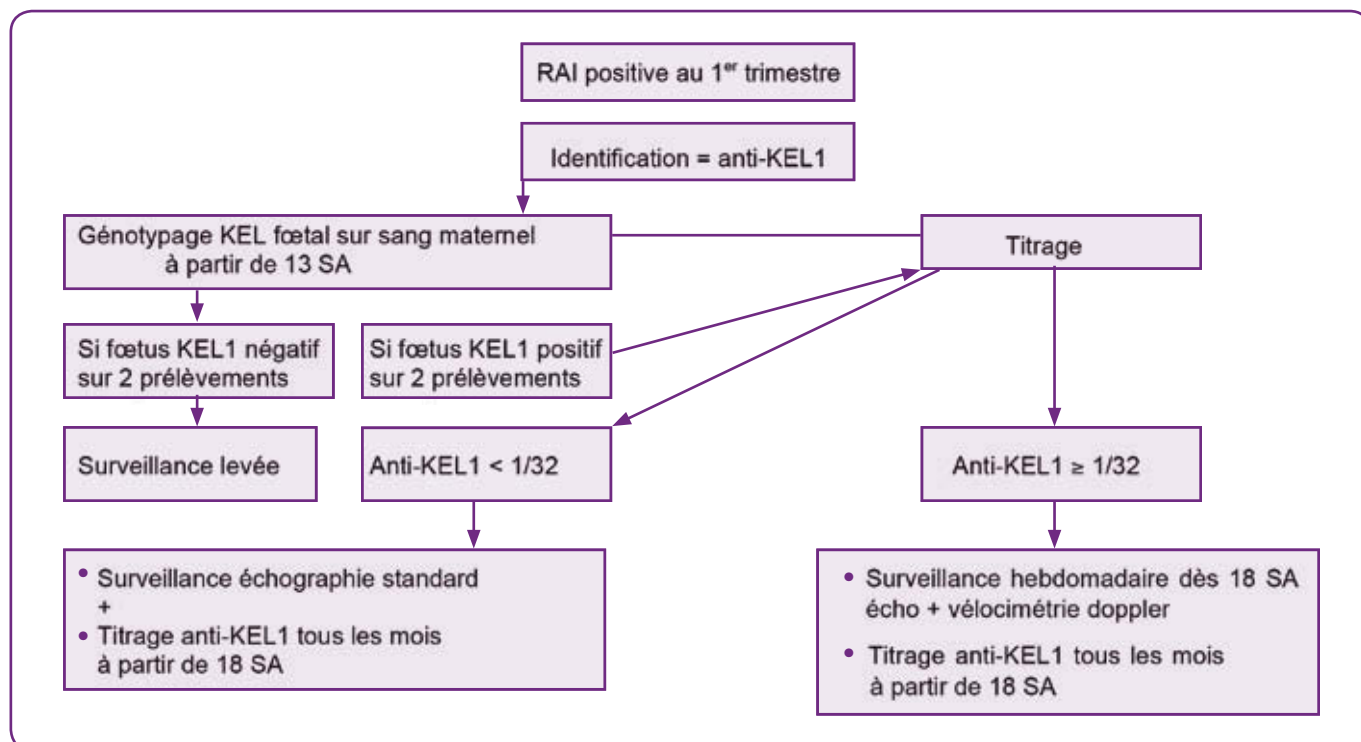
Chez les femmes RH1 négatif non immunisées

- Il est réalisé avant une amniocentèse (8 à 15 jours avant le geste) : si le fœtus est RH:1 : injection d'IgRH aussitôt après l'amniocentèse ; s'il est RH:-1, l'injection d'IgRH est évitée.

- Il est effectué avant 26 SA, préalablement à la prophylaxie systématique de la 28^e SA : si le fœtus est RH:1 : injection d'IgRH à 28 SA ; s'il est RH:-1, il est exempté de prévention et de surveillance (40 % des cas).



| Figure 1 : Grossesse avec allo-immunisation anti-RH1



| Figure 2 : Grossesse avec allo-immunisation anti-KEL

Tableau II. Schéma de titrage-dosage

	Anti-RH1	Anti-RH4	Anti-KEL1	Anti-RH3	Autres
Dosage/titrage de référence	+ sur GR natifs	+ sur GR natifs	+ sur GR natifs	NON	
Dosage pondéral	$\geq 1/8$	$\geq 1/4$	NON	$\geq 1/8$	Non, sauf Ac publics RH2, RH5
Réactivation	Fréquente, tous trimestres	Fréquente, tous trimestres	Rare, 3 ^e trimestre	Rare, 3 ^e trimestre	Rare, 3 ^e trimestre
Fréquence dosages	2 semaines	2 à 4 semaines	Tous les mois	6 ^e , 7 ^e et 8 ^e mois	3 ^e et 8 ^e mois
Taux/titre critique	250 UCHP	500 UCHP Titre $\geq 1/4$	1/32	700 UCHP $\geq 1/8$	

Indications du génotypage KEL1 fœtal

Chez une femme immunisée ayant développé un anti-KEL1, il existe un risque d'anémie fœtale sévère, dès la 16^e SA, fonction du titre de l'Ac anti-KEL1 maternel ; une surveillance clinique spécifique est démarrée à partir d'un titre $> 1/32^e$ (50 % des patientes).

Le génotypage KEL1 fœtal est proposé aux femmes ayant un anti-KEL1 dont le titre est $> 1/32^e$ avec un conjoint KEL1+ ; il peut être réalisé à partir de 13 SA.

Si le fœtus est KEL1+, cela légitime une surveillance lourde (IFM) ; un fœtus KEL1- sera exempté de surveillance.

Diagnostic et suivi biologiques en présence d'Ac à l'origine d'anémie fœtale sévère : anti-RH1, anti-KEL1, anti-RH4

Ces Ac s'exprimant en période anténatale sont présents au 1^{er} trimestre de la grossesse ; de fait, la RAI sera positive, sauf s'ils sont en faible concentration, ce qui peut être le cas pour les anti-RH1 et les anti-RH4. L'utilisation de globules rouges traités à la papaïne n'est plus obligatoire depuis l'Arrêté de 2002 (RAI effectuée sur hématies natives) ; néanmoins, leur emploi facilite considérablement la détection de ces Ac (surtout des anti-RH4) et est recommandé pour ne pas passer à côté de cette allo-immunisation. Les anti-KEL1, s'ils sont présents en anténatal seront toujours retrouvés au 1^{er} trimestre de la grossesse, d'emblée à titre élevé (pas d'intérêt des hématies papainées).

Quelques pièges : un anti-RH1 identifié chez une femme enceinte ne doit pas être confondu avec un anti-RH1 passif résiduel ; attention aux réactivations, fréquentes (un titre faible en début de grossesse peut augmenter rapidement). De même pour les anti-RH4 (anti-c), les réactivations sont fréquentes au 3^e trimestre ; en technique de titrage en tube, les titres sont souvent faibles, non prédictifs d'une atteinte sévère. Pour les Ac anti-KEL1, l'agglutination peut être très fine, surtout en cas de titrage en tube (grande variabilité du titrage inter-laboratoires).

Quand faire un titrage ou un dosage ?

Dès qu'un Ac est identifié, il doit être titré (ou dosé, selon la technique disponible au laboratoire), cf *tableau II*.

En pratique : en cas de RAI positive, l'Ac doit être identifié

1- anti-RH1, anti-RH4, anti-RH3, anti-KEL1 : risque d'anémie fœtale sévère *in utero*.

Phénotyper le procréateur : si phénotype incompatible, génotypage fœtal, titrage et dosage pondéral toutes les 2 à 3 semaines.

2- Anti-FY1, anti-FY2, anti-JK1, anti-JK2, anti-MNS3, anti-MNS4, anti-MNS1, anti-RH2 : risque de maladie hémolytique post-natale.

Phénotyper le procréateur : si phénotype incompatible, titrage et dosage pondéral à 3 et 8 mois.

3- anti-LE1, LE2, anti-P1, anti-H, anti-HI, autoAc froid, auto-papaïne : pas de risque de maladie hémolytique, pas d'examen complémentaire.

Prise en charge des grossesses avec allo-immunisation anti-RH1 et anti-KEL

Elle est représentée sur les *figures 1 et 2 (p.24)*

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

SOURCE

D'après une communication d'Agnès Mailloux (CNRHP, hôpital St Antoine) lors de la Journée « La femme enceinte : suivi clinique et biologique au quotidien » organisée par l'Acorata, Paris, 5 juin 2015.

Actualités sur le traitement de la maladie thromboembolique veineuse

Aujourd'hui, une meilleure stratification du risque des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) permet de dégager les options diagnostiques et thérapeutiques.

Thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) ont la même incidence de complications, ce qui conforte le fait qu'il s'agit bien de la même maladie (MTEV). Toutefois, l'EP est plus grave que la TVP : un patient qui a fait une EP a plus de risque de récidiver sous forme d'EP, dont le taux de mortalité est plus élevé.

Stratifier le risque des patients

Dans l'EP, nous disposons d'items simples sous la forme d'un score, le sPESI (PESI simplifié), permettant d'évaluer la gravité de la maladie. Ces items sont : y a-t-il une insuffisance cardiorespiratoire ? Un cancer ? Un âge > 80 ans ? Une saturation en O_2 < 90 % ? Une tension artérielle systolique < 100 mm Hg ? Une fréquence cardiaque ≥ 110 battements/min ? Si l'un de ces items est présent au moins, nous parlerons d'EP grave (ou de gravité intermédiaire) ; dans le cas inverse, il s'agit d'une EP non grave.

En outre, deux biomarqueurs aident à la stratification du risque des EP de gravité intermédiaire :

- le rapport dilatation du ventricule droit (VD)/ventricule gauche (VG) : si > 1, signe de gravité ;
- l'ischémie du VD : estimée par la troponine, le BNP ou le NT-proBNP, si élevé(s), signe de gravité.

Ceci permet une classification des EP :

- EP graves (environ 1 % des patients) : sPESI ≥ 1 avec instabilité hémodynamique, taux de décès à J30 > 10 % ;
- EP non graves (environ 55 % des patients) : score sPESI = 0, taux de décès à J30 < 2 % ; en termes de risque, les EP non graves sont au même niveau que les TVP ;
- EP de gravité intermédiaire : sPESI ≥ 1 , sans choc
 - Intermédiaire faible : 1 seul des deux biomarqueurs est positif (dilatation du VD ou enzymes cardiaques élevées) ;
 - Intermédiaire élevée : les deux biomarqueurs sont positifs (dilatation du VD et enzymes cardiaques élevées).

Chez les patients traités par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et relais par AVK, 50 % des récidives surviennent dans le 1^{er} mois et 75 % dans

les 6 premiers mois. Ceci permet de distinguer pour le traitement, la période initiale (3 à 6 mois) au cours de laquelle il faut prévoir un traitement intensif, et la période de traitement secondaire (à plus faible risque).

Quel traitement initial ?

Les HBPM ou le fondaparinux sont à privilégier par rapport à l'héparine non fractionnée, dans la TVP proximale ou l'EP non grave, si le patient a une clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min. Le traitement est parentéral pendant au moins 5 jours, puis le relais est pris par les AVK. Une alternative aujourd'hui possible est d'administrer 5 jours de traitement parentéral puis de passer aux anticoagulants oraux directs (AOD) ou bien de traiter d'emblée avec une dose intensive d'AOD, puis une dose d'entretien. Nous savons désormais que les AOD sont aussi efficaces que le traitement standard (voire plus efficaces) et permettent une réduction du risque hémorragique (sauf pour les hémorragies gastro-intestinales). Plus les personnes sont fragiles (sujets ≥ 75 ans ou insuffisants rénaux), plus il faut éviter les héparines/AVK et aller vers les AOD (si et seulement si la clairance de la créatine est ≥ 30 mL/min).

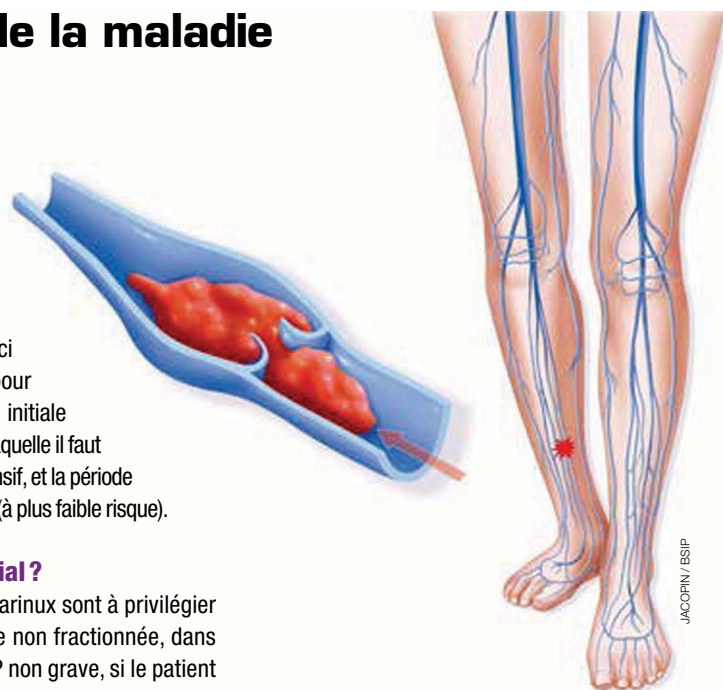
Dans l'EP grave avec instabilité hémodynamique, les thrombolytiques sont utilisés en plus des

anticoagulants conventionnels (niveau de preuve faible, mais traitement entré « dans les mœurs »). Dans les EP de gravité intermédiaire élevée, la question du traitement thrombolytique est posée, avec probablement un effet significatif bénéfique mais un surcroît d'hémorragies, notamment d'hémorragies intracérébrales. Une piste qui semble intéressante (recommandée par la Société européenne de cardiologie dans les syndromes coronariens aigus en pré-angioplastie) est de prescrire un thrombolytique de type Actylise® (r-tPA) à une posologie plus faible et en administration courte (100 mg/2 h). Dans les EP de gravité intermédiaire élevée, il est préférable de rester sur un schéma de traitement parentéral pendant 48 h, pour stabiliser les patients, puis de faire un relais par un AOD.

Une synthèse des traitements actuels de la MTEV est proposée dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : traitement initial de la MTEV.

	EP non graves et TVP proximales / EP intermédiaires faibles	EP intermédiaires élevées	EP graves (instabilité hémodynamique)
Thrombolyse	NON	NON ?	OUI
HNF	NON	OUI	OUI
HBPM-fondaparinux	OUI	OUI	NON
AVK dès J1	OUI	Différé (pas le 1 ^{er} jour)	
AOD $\geq 5^e$ jour (édoxaban, dabigatran)	OUI	OUI	NON
AOD dès le 1 ^{er} jour (rivaroxaban, apixaban)	OUI	OUI différé (24 – 48 h)	



JACOBIN / ESIP

Le traitement peut-il être ambulatoire ?

Oui, en cas d'EP non grave et/ou de TVP proximale (plus de 70 % d'entre elles sont traitées en ambulatoire). En pratique, les TVP à hospitaliser sont celles survenant chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, un cancer ou une insuffisance rénale, à haut risque de thrombose, hémorragie ou décès.

Quelle durée de traitement anticoagulant ?

- En cas de premier épisode de MTEV provoquée (avec facteur déclenchant : chirurgie, traumatisme, immobilisation prolongée, femmes prenant une contraception estroprogestative, enceinte ou en post-partum), à faible risque de récurrence, 3 mois de traitement anticoagulant constituent une durée minimale et suffisante de traitement ;
- en cas de thrombose non provoquée, récidivante (à très haut risque de nouvelle récurrence, le plus souvent également non provoquée), le schéma est plutôt celui d'un traitement de durée « illimitée » ;
- en cas de 1^{er} épisode de MTEV non provoqué, la durée optimale de traitement est incertaine. Ya-t-il un bénéfice à traiter 6 mois plutôt que 3 mois, voire plus longtemps un premier épisode de MTEV symptomatique non provoqué ? Dans cette situation, nous observons une réduction majeure des récurrences ou des hémorragies graves, tant que le traitement est maintenu ; mais à l'arrêt de celui-ci, ce bénéfice est perdu (après deux ans selon l'étude PADIS-PE). Il n'y a donc pas d'effet de l'allongement de la durée du traitement.

De fait, nous sommes aujourd'hui dans une optique plutôt binaire : traitement 3 mois pour une MTEV provoquée ou traitement de durée « illimitée » pour un premier épisode non provoqué de MTEV ou toute récurrence idiopathique. Chez un patient atteint de cancer, le traitement est indiqué tout le temps que le cancer persiste.

Lorsque le traitement est de durée illimitée, le suivi l'est également et sera renforcé chez les patients ayant eu une embolie pulmonaire (EP) par rapport à ceux ayant eu une TVP, chez les hommes par rapport aux femmes, en présence de certaines thrombophilies ou en cas de séquelles majeures de la MTEV, notamment au niveau pulmonaire.

Traitement des thromboses distales

Les TVP distales sont des TVP infra-poplitées, sans TVP proximale ou EP associée. Leur prise en charge varie d'un pays à l'autre. Les recommandations disponibles de prise en charge (AFSSAPS

2009 et ACCP 2012) sont des recommandations de bas grade, parfois discordantes entre elles. Selon l'AFSSAPS, il est suggéré de traiter les TVP distales (grade C). En cas de 1^{er} épisode de TVP distale avec facteur favorisant transitoire et en l'absence de facteur persistant, il est recommandé de traiter 6 semaines plutôt que 3 mois. Dans les autres cas de figure, il est suggéré un traitement de 3 mois au moins (TVP distale idiopathique ou présence d'un facteur persistant, d'un cancer évolutif ou TVP distales récidivantes). La TVP jambière relève du port d'une compression élastique de classe 3 (accord professionnel). Les recommandations de l'ACCP diffèrent au niveau diagnostique, proposant comme stratégie prioritaire la réalisation d'écho-Doppler proximaux sériés (ce qui ne permet pas véritablement le diagnostic de TVP distale) et comme stratégie secondaire, un écho-Doppler complet des membres inférieurs (préconisé en France), puis une fois le diagnostic posé, deux attitudes : surveiller le risque d'extension par échographie (traiter en cas d'extension proximale ou au sein des veines distales) ou bien traiter par anticoagulant, si la TVP distale est à risque élevé d'extension (patients très symptomatiques, D-dimères positifs, thrombose idiopathique, présence d'un cancer, patient hospitalisé, antécédent de MTEV, thrombose proche de la veine poplitée, thromboses multiples, thrombose de plus de 5 cm).

In fine, les recommandations françaises et américaines diffèrent car la définition même de la TVP distale n'est pas la même : en France, ce sont les TVP infrapoplitées, musculaires et jambières, incluant le tronc tibio-péronier ; en Amérique du Nord, les thromboses du tronc tibio-péronier (à risque plus élevé) font partie des TVP proximales et les thromboses musculaires (à plus faible risque embolique) ne font pas non plus partie des TVP distales. Les recommandations américaines excluent donc les TVP distales à plus faible et à plus fort risque, ce qui explique qu'elles soient à la fois plus et moins agressives que les françaises.

Quelle durée de traitement des TVP distales ?

Selon l'ACCP, si un traitement est donné, il doit l'être pendant 3 mois, ni plus, ni moins, que la thrombose soit provoquée ou idiopathique. Ce sont donc les mêmes modalités thérapeutiques que dans la TVP proximale, ce qui signifie que nous pouvons également utiliser les AOD. Un traitement à dose réduite est efficace dans les TVP

distales avec facteur favorisant transitoire et en l'absence de cancer.

In fine, il semble nécessaire de traiter par anticoagulant les TVP distales à haut potentiel thromboembolique : en cas de cancer, atteinte du tronc tibio-péronier, TVP récidivantes, TVP multisegmentaires ± TVP idiopathiques. Il n'y a aucun intérêt à traiter plus de 6 semaines les TVP distales avec facteur favorisant transitoire. Chez les patients à risque hémorragique, il n'y a probablement pas de bénéfice à traiter par anticoagulant (les surveiller par échographies).

La TVP distale reste une entité à part entière dans la MTEV en termes diagnostique, pronostique et thérapeutique. Il semble de plus en plus évident qu'elle doit être diagnostiquée ; même si la prise en charge n'est pas consensuelle, les recommandations françaises et américaines ne sont pas contradictoires.

Conclusion

Nous disposons aujourd'hui, avec la stratification du risque des patients, d'une stratégie simplifiée de prise en charge des patients atteints de MTEV, selon leur pronostic évolutif. Nous allons de plus en plus vers des traitements en ambulatoire ou hospitalisation courte, ce qui, toutefois, réduit le temps de prise de décision et de validation de la démarche.

Plusieurs traitements simples sont disponibles, mais avec une multitude d'options. Il est aujourd'hui absolument nécessaire d'avoir un parcours de soins spécialisé, qui sécurise cette prise en charge courte, avec une transmission des informations en temps réel du secteur hospitalier vers le secteur privé et inversement. Si le patient n'est pas vu par un spécialiste, il doit l'être, en consultation, dans les 72 h suivant l'événement, pour confirmation du diagnostic et de l'option thérapeutique. Puis, une consultation est préconisée à 1 mois (période à risque) pour ajustement posologique, et à 3 mois, pour clore le bilan étiologique de la MTEV, définir la durée du traitement et informer le patient d'un suivi annuel s'il a été laissé sous antithrombotique. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CAROLE EMILE
biologiste, rédactrice scientifique
Carole.emile@biomnis.com

source

D'après les communications de Patrick Mismetti (CHU Saint Etienne), de Francis Couturaud (Service de Pneumologie, CHU Brest) et de Jean-Philippe Galanaud (Médecine vasculaire, CHU Montpellier) lors de la journée du GITA organisée à Paris, le 8 juin 2015.

Infections néonatales à *Staphylococcus capitis*: endémie mondiale du clone NRCS-A

Les infections néonatales tardives (> 3 jours de vie) sont fréquentes (> 20% des prématurés de petit poids de naissance), sévères (mortalité 5 à 10 %) et dues pour leur plus grande part à des staphylocoques à coagulase négative (SCN).

Parmi ces SCN, *S. capitis* est une bactérie commensale, rarement pathogène chez l'adulte mais qui peut être impliquée dans les infections néonatales. Une étude réalisée en réanimation néonatale au CHU de Lyon a mis en évidence une prévalence élevée de bactériémies à *S. capitis*.

La caractérisation moléculaire, par électrophorèse en champ pulsé, des souches impliquées, a permis de mettre en évidence l'émergence d'un clone NRCS-A.

Ce clone multirésistant aux antibiotiques est de diffusion mondiale et présent spécifiquement dans les services de réanimation néonatale, responsable de bactériémies tardives.

Le profil de résistance du clone NRCS-A est unique au sein des SCN avec une résistance aux bêta-lactamines, aux aminosides et une sensibilité diminuée aux glycopeptides (vancomycine en particulier).

Une étude effectuée dans 47 réanimations néonatales françaises a montré que *S. capitis* était présent sur l'ensemble du territoire.

Le typage en champ pulsé de 100 souches de *S. capitis* isolées chez 86 nouveau-nés et 14 adultes au niveau international (Australie, Angleterre, Belgique et France) a montré que le clone NRCS-A représentait 96 % des souches de nouveau-nés quelle que soit leur origine géographique mais qu'il était très peu retrouvé au niveau des souches isolées chez les adultes (86 % des souches d'adultes étaient hors clone NRCS-A).

L'analyse des génomes de ces souches a mis en évidence une très faible dérive génétique au sein du clone NRCS-A.

L'étude de la distribution internationale du clone révèle sa présence au sein de 17 pays différents dont la France.

La diffusion du clone NRCS-A, premier clone de SCN méticilline R endémique est donc mondiale, spécifiquement en néonatalité.

La diminution de la sensibilité à la vancomycine du clone NRCS-A peut conduire à un échec thérapeutique, les glycopeptides constituant le traitement probabiliste de première intention en cas de sepsis chez le prématuré. À l'heure actuelle les connaissances sont inexistantes sur les réservoirs et les voies de transmission de ce clone.

Les connaissances actuelles montrent que *S. capitis* et le clone particulier NRCS-A sont vraiment liés à la grande prématurité et toutes les études restent à faire sur l'origine de ce clone, sa diversité génétique et le rôle de facteurs génétiques propres aux nouveau-nés. |

Déclaration d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

CHANTAL BERTHOLOM

Professeur de microbiologie

École nationale de physique-chimie-biologie – Paris

bertholom44@orange.fr

SOURCE

D'après une communication de F. Laurent – LYON – 35e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, 15 décembre 2015 - PARIS



A. BENOIST / BSIP

Obligations

Les obligations des professionnels du droit et du chiffre

Sachez quand vous confiez une mission à des professionnels du droit et du chiffre, ce qui revient à chacun de faire, et soignez vos lettres de mission, ce qui ne vous empêche pas, le cas échéant, de vérifier sur place la bonne fin de travaux, certifiée par les maîtres d'œuvre et les sociétés de contrôle.

L'expert-comptable qui s'occupe du secrétariat juridique d'une société est tenu d'un devoir de conseil...

Il est utile de savoir que lorsqu'une mission de secrétariat juridique est confiée par une société à son expert-comptable, incluant l'assistance à la convocation et à la tenue des assemblées générales, celui-ci a un devoir de conseil sur la bonne tenue des assemblées. Ceci vient d'être rappelé par la Cour de cassation*, dans le cas suivant : Une société commerciale avait chargé son expert-comptable d'assurer son secrétariat juridique. Les convocations aux assemblées générales n'ayant pas été effectuées, la société avait reproché à l'expert-comptable de ne pas l'avoir informée des obligations auxquelles elle était tenue en la matière et lui en avait demandé réparation. Cette demande a été accueillie : la mission de secrétariat juridique définie par la convention

conclue entre les parties incluait l'assistance à la convocation et à la tenue des assemblées, l'accomplissement des formalités de publicité annuelle et la mise à jour des registres obligatoires ; il en résultait que l'expert-comptable était tenu d'une obligation de conseil quant à la tenue et la régularité des assemblées. L'étendue des obligations de l'expert-comptable dépend en fait des missions définies dans la convention conclue avec son client (**la lettre de mission**). En l'espèce, les juges d'appel avaient estimé à tort que l'expert-comptable n'était pas tenu d'un devoir d'alerte et de mise en garde car, selon eux,



le terme de « secrétariat » désignait essentiellement une fonction de rédaction et l'emploi du mot « assistance » n'entraînait pas pour l'expert l'obligation de s'assurer de la bonne tenue des assemblées. Or, sauf à être vidée de son contenu, la prestation d'assistance impliquait au moins d'informer le client en la matière.

note

*Cass. com. 8 mars 2016, Sté Globe trotter c/ Sté D.

... en revanche, l'avocat rédacteur d'un acte de cession de parts sociales n'a, sous certaines conditions, qu'une mission juridique.

La Cour de cassation a décidé récemment* qu'il n'appartenait pas à l'avocat rédacteur d'un acte de cession de parts d'une société immobilière d'examiner les factures de celle-ci ni de vérifier l'achèvement et la conformité des travaux incombant au cédant et érigés en condition suspensive. Le cas est le suivant : Assistée d'un avocat, une société avait acquis des parts d'une société hôtelière. Elle avait recherché la responsabilité de son avocat, estimant ne pas avoir été informée de la valeur réelle de la société hôtelière ni de l'inachèvement des travaux de rénovation qui incombaient au cédant, pour certains exigés par l'administration et érigés en condition suspensive dans la promesse ayant précédé l'acte définitif de cession établi avec le concours de l'avocat. Sa demande a été rejetée. En vertu du mandat qui lui avait été donné, l'avocat était chargé d'une mission exclusivement juridique, les

aspects financiers et économiques de l'opération étant confiés à un expert-comptable. Le cédant avait caché certains manquements et les entreprises chargées des travaux, le maître d'œuvre et les sociétés de contrôle avaient tous attesté de la bonne exécution des travaux. Il en résultait que le professionnel du droit, qui n'avait ni les compétences ni les moyens de procéder à un examen détaillé des factures, lequel incombait à l'expert-comptable, et de vérifier personnellement l'achèvement et la conformité des travaux, n'avait pas commis de faute en établissant l'acte de cession au vu des justificatifs nécessaires à la levée des conditions suspensives et sur la foi des renseignements dont il disposait, en l'absence d'éléments susceptibles de faire naître un doute sur leur exactitude. Par ailleurs le fait qu'ait été insérée dans l'acte définitif de cession une clause qui ne figurait

pas dans la promesse et qui mettait à la charge de l'acquéreur des conséquences de travaux n'ayant fait l'objet, à la date de la cession, d'aucune injonction de l'administration ne pouvait pas être reproché à l'avocat dès lors que l'acte définitif ne peut pas être identique à la promesse, dont certaines clauses, notamment celles relatives aux conditions suspensives, ne peuvent pas être reprises. Au cas particulier, l'avocat était donc chargé « d'assister le client dans la négociation et la rédaction de la documentation juridique relative à l'acquisition », tandis qu'un expert-comptable devait l'assister dans les aspects comptables et financiers. La répartition des tâches de chacun était donc claire.†

GÉRARD GUEZ — gerardguez@orange.fr

note

*Cass. 1^{re} civ. 14 janvier 2016, Sté GC financière c/ SEL D.